



细胞膜仿生修饰纳米粒肿瘤治疗的研究进展*

石雯¹⁾ 胡芳芳¹⁾ 尹铁英^{1)**} 王亚洲²⁾⁽¹⁾ 重庆大学生物工程学院, 血管植入物开发国家地方联合工程实验室, 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400030;⁽²⁾ 重庆大学医学院, 重庆 400030)

摘要 大量研究证明, 细胞膜仿生修饰通过将不同细胞膜包被于纳米粒表面, 赋予纳米粒新的生物学功能。纳米粒被细胞膜仿生修饰后, 获得了细胞膜表面丰富的蛋白质并保留了纳米粒的高载药能力, 延长体内循环时间, 使纳米粒具有逃避免疫系统, 跨越各种生理屏障的能力。本文总结了近年来细胞膜仿生修饰纳米粒用于肿瘤治疗的最新进展, 讨论了细胞膜仿生修饰纳米粒的特点, 概括了其良好的免疫逃避能力、优良的药物装载能力、良好的肿瘤靶向能力和透血脑屏障能力几点优势, 介绍了细胞膜仿生修饰纳米粒的制备步骤和3种主流膜与纳米粒融合方法以及纳米粒特征分析方法, 综述了细胞膜仿生修饰纳米粒在肿瘤靶向化疗、光热诊疗、免疫治疗方面的积极作用。

关键词 细胞膜仿生修饰, 纳米材料, 肿瘤治疗, 免疫逃逸, 靶向化疗**中图分类号** Q81**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0038

几个世纪以来, 肿瘤一直是危害人类生命和健康的主要疾病之一, 传统的肿瘤治疗方法包括手术切除病灶、化学药物治疗和放射治疗^[1]。但这些方法都存在一些弊端, 如手术未切除的组织中肿瘤细胞的增殖、扩散, 导致复发; 化疗、放疗缺乏对肿瘤组织的特异性选择, 对正常组织、器官产生严重的副作用^[2]。因此, 研发疗效更强、具有肿瘤特异性靶向、副作用更少的治疗方法一直是肿瘤防治领域的热点和焦点。

纳米粒(nanoparticles, NPs)作为纳米医学的探针或药物递送载体已经受到广泛关注^[3]。为了获得良好的抗肿瘤效果, 在肿瘤治疗药物递送载体领域^[4], 要求NPs具备多种功能: a. 响应不同的体内环境和跨越多个生理屏障^[5]; b. 能够在体循环中长期停留; c. 能够抵抗网状内皮系统清除作用和降低免疫反应; d. 在肿瘤部位被动或主动积累; e. 有较高的肿瘤摄取量和药物释放效率^[6]。为了实现这些功能, 研究者设计了多种多样的纳米药物结构, 如多孔二氧化硅纳米粒、脂质体纳米粒、蛋白质作为载体的NPs等。然而, 这些NPs仍有不足之处, 免疫原性和靶蛋白脱吸附等问题依旧存

在, 使其抗肿瘤效果降低^[7]。

细胞膜仿生修饰纳米粒(cell membrane biomimetic modified nanoparticles, CMBMNPs)通过将天然或仿生细胞膜材料修饰于合成NPs表面, 得到的CMBMNPs具有高度可控的生物学功能^[8-9]。CMBMNPs不会破坏NPs原有的物理化学性质, 同时还赋予NPs细胞膜的生物学功能, 利用细胞膜表面蛋白质和多糖的功能使NPs避免被免疫系统攻击^[10]。与未进行细胞膜仿生修饰的NPs相比, 修饰后的NPs具有更长的体内循环时间^[11]。同时, 细胞膜修饰策略可以提高NPs的肿瘤靶向能力, 而不同的细胞膜来源可赋予NPs多样的肿瘤治疗作用^[12]。这使CMBMNPs在肿瘤治疗领域表现出巨大潜力。本文将从CMBMNPs具有的优势、制备方法和特征分析方法出发, 介绍CMBMNPs在肿瘤靶向化疗、光热诊疗、免疫治疗方面的积极作用(图1)。

* 重庆市自然科学基金(cstc2019jcyj-zdxmX0009)和中央高校基本科研业务费医工融合专项(2019CDY GZD002)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 18002324926, E-mail: tieying_yin@cqu.edu.cn

收稿日期: 2021-02-06, 接受日期: 2021-07-08

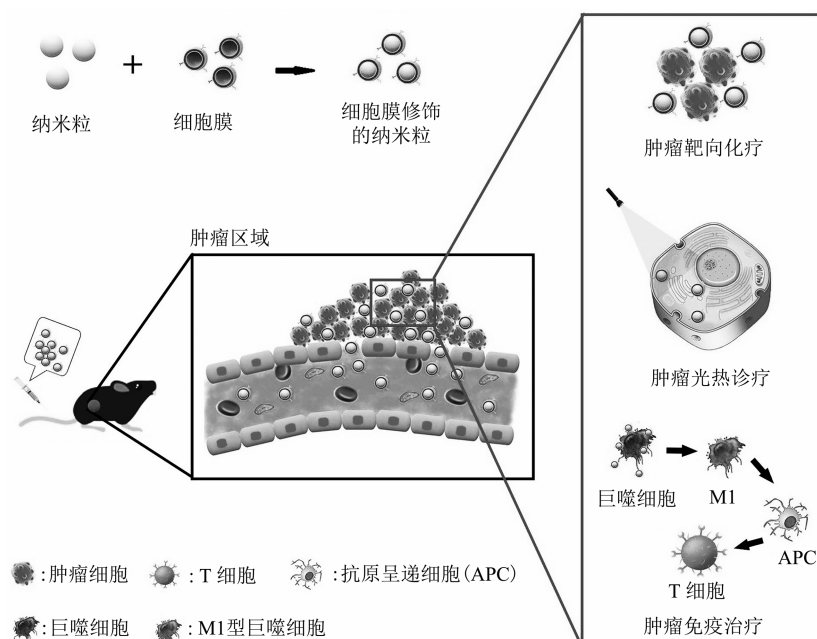


Fig. 1 Schematic diagram of cell membrane biomimetic modification nanoparticles for tumor treatment

图1 细胞膜仿生修饰纳米粒肿瘤治疗示意图

1 细胞膜仿生修饰纳米粒的优势

1.1 良好的免疫逃避能力

纳米医学的主要目标之一是实现治疗性纳米载体的体内长循环,虽然纳米粒可以通过被动靶向如穿透和滞留效应,及主动靶向完成药物递送,但是纳米粒作为一种外源性物质,很容易被机体的免疫系统识别并清除,随后人们使用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)作为材料减少纳米粒的清除,但是Lubich等^[13]发现多次注射PEG-NPs后,机体产生抗PEG抗体,反而促进NPs被清除。CMBMNPs是一种新的仿生方法,通过将细胞膜包被在NPs表面,源自细胞的膜结构、蛋白质、糖类可以保留在NPs表面,赋予NPs天然细胞膜的相关表面性质和生物学功能^[14]。Wang等^[15]的研究中使用红细胞(red blood cell, RBC)膜包被载有雷帕霉素(rapamycin, RAPA)的聚乳酸-乙醇酸(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA) NPs,利用细胞膜固有的自我识别功能,使NPs具有逃避免疫系统清除的能力,并且实现了靶向血管病变部位药物的按需释放。巨噬细胞膜包被NPs可减少免疫细胞对NPs的清除作用,延长NPs循环寿命^[16]。此外,白细胞膜包被的纳米多孔硅颗粒也借助白细胞的固有生物学功能实现了纳米粒的免疫逃避和靶

向治疗的作用^[17]。总之,CMBMNPs利用细胞膜的天然功能增强了NPs的生物相容性和免疫逃避能力,极大地延长了其循环时间。

1.2 优良的药物装载能力

NPs是一种优良的药物递送载体,将多个功能单元与可溶性大分子结合或通过共聚物的自组装可使NPs装载各种治疗剂或成像剂^[18]。并且药物分子与聚合物骨架的直接结合允许精确的药物装载并增加对药物释放的动力学控制^[19]。为此,研究人员设计了多种纳米载体,如聚合物载体、脂质体纳米粒和溶致液晶^[20]、金属纳米载体和纤维纺丝^[21]等,它们都有不俗的药物装载和控制释放能力。CMBMNPs将细胞膜包被于NPs表面形成核-壳结构,不影响NPs药物负载能力的同时对药物提供更好的保护作用^[22]。将光敏剂(4',4'',4'''-(porphine-5,10,15,20-tetrayl) tetrakis (benzoic acid) (TCPP)装载于自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)仿生修饰的纳米粒中,通过光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗原发肿瘤,发现NK-NPs的药物包封率和载药率与未进行膜修饰的NPs相当,而TCPP泄漏明显减少,说明NK-NPs具有良好的药物装载和保护能力^[23]。CMBMNPs良好的药物装载和保护能力在肿瘤治疗上可以提高药物利用率和单剂药物治疗效果。

1.3 良好的肿瘤靶向能力

研究者发现, 利用免疫细胞的肿瘤归巢作用, 能赋予 CMBMNP 肿瘤靶向能力, 从而对肿瘤靶向化疗表现出积极影响^[24-25]。其次利用细胞天然的同型或异型黏附性质, 可以设计和构建出具有靶向功能的 CMBMNP^[26]。如癌细胞可以对其同源癌细胞膜包被的 NPs 产生极好的自我识别内化, 使 NPs 特异性的靶向肿瘤^[27]。另外, 干细胞膜仿生修饰的纳米粒也呈现良好的肿瘤靶向能力, 如利用血小板 (platelets, PLT) 和癌干细胞混合膜包被的氧化铁磁性纳米粒能够主动靶向肿瘤, 增强对肿瘤生长的抑制作用^[28-29]。细胞膜仿生修饰药物递送系统由于良好的靶向性, 成为肿瘤治疗研究中常见的纳米药物系统。

1.4 透血脑屏障能力

大脑血管内皮细胞通过各种紧密连接蛋白相互相连, 并与脑内周细胞和星形胶质细胞相互作用, 形成血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 这一特殊的屏障系统^[30]。BBB 严格限制各种物质进入中枢神经系统, 如血液中的炎症因子、神经毒性物质、免疫细胞等^[31], 这一特性使脑部肿瘤治疗成为一个难题。CMBMNP 是一种由纳米技术主导设计的药物递送平台, 它可以跨越各种生理屏障, 包括 BBB^[32], 使药物顺利抵达脑肿瘤部位, 增强脑肿瘤部位的药物积累, 进一步提高脑肿瘤治疗效果。例如有研究表明, 中性粒细胞 (neutrophils, NEs) 膜包被的紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 阳离子脂质体 (cationic liposome, CL) 可以穿透血脑屏障抑制神经胶质瘤的术后复发^[33]。当 PTX-CL/NEs、PTX-CL 和 PTX 通过胶质瘤荷瘤小鼠术后尾静脉注射, 并对大脑中递送的 PTX 进行定量时, 发现 PTX-CL/NEs 组 PTX 在大脑中的积累显著性高于 PTX 组和 PTX-CL 组。这证实了由术后炎症反应介导的 PTX-CL/NEs 透过 BBB 靶向脑肿瘤的优越性。

2 细胞膜仿生修饰纳米粒的制备方法和特征分析方法

制备细胞膜仿生修饰的纳米粒通常包括 3 个主要步骤: 分离细胞膜、合成纳米颗粒、融合细胞膜与纳米粒, 最终产生 CMBMNP。这里, 对常见的 CMBMNP 的制备步骤进行介绍。

2.1 分离细胞膜

分离得到细胞膜囊泡需要经过细胞获取、裂

解、超速离心 3 个步骤。简单地说, 需要从血液、细胞系或机体内获取足够数量的目的细胞, 将收集的细胞经过低渗处理或反复冻融循环^[34], 然后进行高速离心以去除胞内内容物。接下来, 用含有蛋白酶抑制剂的缓冲液多次洗涤得到的颗粒, 获得细胞膜悬液。经过超声均质后, 得到大小不均的囊泡。为了保证膜的生物活性, 每一个步骤都需要在 0~4℃ 下进行。

2.2 合成纳米颗粒

细胞膜修饰纳米粒的纳米颗粒材料分为有机材料和无机材料两大类, 自从纳米医学发展至今, 人们已经尝试多种材料制备纳米粒, 由于本文主要讨论细胞膜修饰纳米粒, 对合成纳米粒的材料不过多叙述, 一般来讲, 有机材料常用 PLGA、聚己内酯 (polycaprolactone, PCL)、脂质体和纳米凝胶等, 无机材料常见的是硅、二氧化硅、金、四氧化三铁、硫化铜和上转化纳米粒子等^[35]。这些材料可使纳米粒核心具有很高的载货能力以及优异的电、磁和光学性能^[36]。纳米粒核心在药物释放性能、药代动力学行为以及载药系统的大小和形状方面起着决定性的作用, 因此需要依据不同的研究目的来设计, 理想的情况下应设计多种材料进行择优比较。

2.3 融合细胞膜与纳米粒

在分别获得细胞膜和纳米粒核心后, 需要细胞膜包裹住纳米粒, 才能获得细胞膜修饰的纳米粒, 这一步骤决定了载药系统的最终电荷、粒径以及包裹效果, 是决定 CMBMNP 制备成功最重要的一步, 传统的制备方法为共孵育法和搅拌混合法, 但这两种方法的膜包被效率较低, 膜损耗较大。本文介绍目前合成 CMBMNP 的主流方法: 机械挤出法、超声法和微流控电穿孔法。

2.3.1 机械挤出法

机械挤出法是一种成熟的细胞膜修饰纳米粒制备方法, 利用多孔聚碳酸酯膜将膜与纳米粒核心共挤出^[34, 37]。其原理是利用细胞膜的流动性, 在挤压过程中机械力可以使纳米粒核心穿过磷脂双层, 形成膜包裹的纳米粒。首先, 对纯化的细胞进行初始低渗处理以除去其细胞内容物; 然后, 清洗空的细胞, 并通过聚碳酸酯多孔膜多次挤出, 产生细胞膜衍生的囊泡; 最后, 利用反复多次的机械挤出通过 400 nm、200 nm、100 nm 的聚碳酸酯多孔膜, 将细胞膜囊泡与纳米粒融合, 使得到的纳米粒分布更均匀, 形成细胞膜仿生修饰的纳米粒 (图 2a)。

2.3.2 超声法

超声法是另一种常见的融合方法。利用超声波产生的空化气泡破坏膜结构，形成囊泡，将囊泡与纳米粒共孵育，使膜在纳米粒周围重组。为了提高包裹效果和减少蛋白质变性，需要调节各种参数，如超声功率、频率、持续时间等，因此相对共挤出方法更费时费力，但是在参数优化后，对于生产大量CMBMNPs来说，这种方法更简便，成本更低(图2b)。

2.3.3 微流控电穿孔方法

微流控电穿孔的原理与超声类似，这种方法利用电脉冲使纳米粒进入细胞膜被包裹。电穿孔的微流控芯片由5个部分组成，包含2个入口、1个Y形合并通道、1个S形混合通道、1个电穿孔区域和1个出口^[38]。纳米颗粒和细胞膜囊泡分别从2个入口注入到微流控芯片中，然后在S形通道中完全

混合。当混合物流过电穿孔区时，电脉冲的作用会导致膜上瞬间产生小孔，纳米粒通过小孔进入膜中，最后，从出口收集膜包被纳米粒^[39]。通过对脉冲电压、持续时间以及流速等参数的微调，可以得到包覆性好、稳定性高的纳米颗粒，但是这种装置的成本相对机械挤出和超声法高(图2c)。

上述3种方法均有各自的特点，可根据不同的细胞膜和纳米核心材料及实验条件选择适合的方法，同时应注意的是，为了维持细胞膜表面蛋白质活性，需避免有机溶剂和强酸强碱试剂的使用，且在融合过程中保持0~4℃的环境。此外，经过融合得到的CMBMNPs需要经过纯化，去掉未结合的细胞膜或纳米粒，一般采用梯度离心或透析的方法实现。最后将制备好的CMBMNPs保存在4℃缓冲液中，并加入蛋白酶抑制剂，维持CMBMNPs的活性并进行后续表征和验证实验。

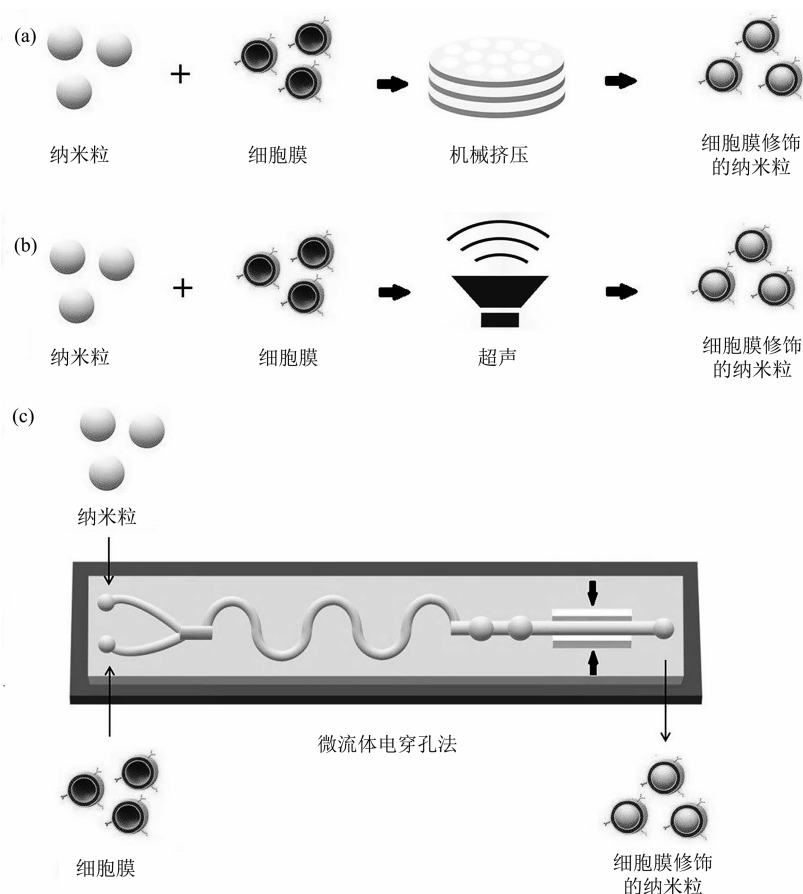


Fig. 2 Schematic diagram of cell membrane biomimetic modification nanoparticle preparation methods

图2 细胞膜仿生修饰纳米粒制备方法示意图

从不同的细胞获取膜囊泡：(a) 通过机械挤出的方法将膜囊泡包被在NPs的表面；(b) 也可通过超声波将膜融合在一起，并用超声处理将获得的混合膜包被到NPs的表面；(c) 或者是NPs和膜囊泡完全融合并流过电穿孔区，最后两个电极之间的电脉冲促进膜囊泡包被在NPs表面以获得细胞膜修饰的纳米粒。

2.4 细胞膜仿生修饰纳米粒的特征分析方法

CMBMNs制备后需要对其进行特征分析, 目的有3个: a. 检测NPs制备效果, 用以调整制备流程, 提高细胞膜包被的纳米粒产率; b. 测量修饰后纳米粒的电位、形状和尺寸等信息, 作为基础研究参数; c. 对经细胞膜修饰后的纳米粒功能进行验证, 包括功能性蛋白质和标记物的表达及纳米核心药物的释放和治疗效果。此外, 膜修饰纳米系统的毒性也需检测来保证药物的安全性。

纳米粒的膜包被效率和形貌分析可使用透射电子显微镜来完成, 它的分辨率可达0.2 nm, 能够得到清晰度高的纳米颗粒图像, 用来分析样本中膜包被纳米粒的大小和计算不同视野中膜包被纳米粒的比率。透射电子显微镜观察CMBMNs是否具有明显的核-壳结构, 此外也可利用扫描电子显微镜和原子力显微镜分析纳米粒表面结构等信息。动态光散射仪是常见的检测纳米药物zeta电位和粒径分布的仪器^[40], 无需对样本做特殊处理, 可以较快获得简单的实验数据, 也是纳米粒检测的基本方法。也可以通过检测细胞膜残留的碳水化合物来验证细胞膜包裹效果, 如糖蛋白和唾液酸检测^[41]。最后利用SDS-PAGE凝胶电泳和免疫印迹、免疫组化、免疫荧光、ELISA等免疫学实验来检测膜修饰纳米药物的生物学功能^[42]。由于针对不同疾病设计的生物膜、膜修饰原理、纳米材料和释放药物是不一样的, 上述提到的方法仅适用于细胞膜修饰的PLGA纳米粒的特征分析, 针对其他药物递送系统应根据其特有属性设计实验检测纳米系统结构。

3 细胞膜仿生修饰纳米粒的应用

不同来源的细胞所提取的细胞膜可赋予NPs不同的肿瘤治疗作用^[43], 这一特点使CMBMNs在肿瘤治疗领域表现出巨大潜力, 本文将近年有关CMBMNs在肿瘤治疗领域的代表性研究进行了总结(表1), 并分别介绍CMBMNs在肿瘤靶向化疗、肿瘤光热诊疗和免疫治疗中的应用, 所涉及到的细胞膜来源既有血细胞、血小板等血液中的细胞, 也有肿瘤细胞、干细胞和免疫细胞。此外, 也介绍了利用混合细胞膜制备的NPs的代表性研究。

3.1 肿瘤靶向化疗

3.1.1 血小板膜仿生修饰纳米粒

PLT是血流不可或缺的组成部分, 具有促进止血凝血、靶向血管损伤位点和维持血液循环完整性

的能力^[44]。近年来, PLT与血液中循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)之间的识别和相互作用引起了相当大的关注^[45], 围绕CTC的PLT聚集有助于CTC在血流中存活并扩散到新组织中^[46]。这种特定聚集是由于P选择素和CD44受体的高亲和力, P选择素是一种在PLT上表达的因子, 而CD44在肿瘤细胞表达, P选择素与CD44的特异结合有助于PLT靶向CTC^[47-48]。

最近Hu等^[28]开发了靶向定点递送的功能性小分子药物血小板仿生纳米微粒(platelet-mimicking nanovehicles, PM-NV)。PM-NV由两部分组成: a. 用于装载小分子药物的纳米凝胶为内芯部分; b. 以PLT膜为基础的外壳。同时该研究将肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand, TRAIL)修饰于PLT膜表面, 盐酸阿霉素(doxorubicin hydrochloride, DOX)装入PM-NV中制备了TRAIL-Dox-PM-NV。体内实验表明, PM-NV拥有大量来自PLT的“自我识别”蛋白, 最大程度地降低了体内免疫原性并延长了循环时间。更重要的是, PLT膜上携带的P选择素可以特异性地结合肿瘤细胞膜CD44分子, 使TRAIL-Dox-PM-NV可以靶向肿瘤细胞, 在肿瘤部位蓄积。同时, 当PTRAIL-Dox-PM-NV在肿瘤细胞表面聚集时, 可促进TRAIL与细胞膜之间的相互作用, 并启动外源性细胞凋亡信号传导; 当TRAIL-Dox-PM-NV被细胞内化后, 溶酶体的酸性环境会介导TRAIL-Dox-PM-NV释放Dox, 使Dox在肿瘤细胞核中积累, 协同诱导肿瘤细胞凋亡。此外, P选择素与CD44的结合可以消除CTC, 防止肿瘤转移。该研究利用PLT和肿瘤细胞之间的特异性亲和力, 成功开发了PLT膜修饰的纳米药物用于TRAIL和Dox的肿瘤靶向递送。

3.1.2 癌细胞膜仿生修饰纳米粒

在肿瘤中, 癌细胞表面抗原具有同源或异源黏附特性^[49]。这些特性归因于癌细胞表面的质膜蛋白, 包括N钙黏蛋白、半乳糖凝集素3和上皮细胞黏附分子^[50]。受此启发, 许多研究转向于癌细胞膜仿生修饰纳米粒, NPs表面包被癌细胞膜(cancer cell membrane, CCM)可以竞争同型癌细胞表面抗原, 获得免疫逃逸和同源靶向能力, 可用于高度特异性的癌症靶向和有效的癌症治疗^[51]。

为了验证癌细胞膜修饰纳米粒的同源靶向能力, Zhu等^[52]制备了一种磁性氧化铁纳米粒

(Fe₃O₄MNPs) 平台, 用来自多种癌细胞系的 CMBMNPs 研究其同源靶向能力。实验结果表明, 癌细胞膜仿生修饰的 Fe₃O₄ MNPs 可以在体外对源癌细胞系实现高度特异性的自我识别, 并且对同源肿瘤具有出色的靶向能力, 甚至当存在异型肿瘤竞争时, 该 NPs 仍然选择性地靶向同源肿瘤。当然, 也有其他文献报道了癌细胞膜仿生修饰的 NPs 同源癌细胞靶向作用^[53-54]。总之, 来自多种癌细胞系的 CMBMNPs, 可产生对源癌细胞系优异的自我识别和有利的免疫逃逸, 这对肿瘤治疗产生了巨大的积极影响。

3.1.3 干细胞膜仿生修饰纳米粒

干细胞作为一种无限或永生的细胞, 能够产生至少一种类型的、高度分化的细胞, 已广泛应用于医学领域, 特别是再生医学领域^[55]。同时干细胞具有肿瘤趋化性, 可以靶向肿瘤细胞, 比如间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC)、神经干细胞和造血干细胞, 均显示出肿瘤归巢能力^[56-57]。此外通过遗传修饰, 工程干细胞可以作为药物载体归巢到肿瘤部位并分泌细胞毒性蛋白抑制肿瘤生长^[58], 表明干细胞在肿瘤靶向化疗中表现出巨大潜力。

最近 Suryaprakash 等^[59]提出了一种混合的 MSC/纳米微球系统, 该系统结合了工程 MSC 和装载有米托蒽醌 (mitoxantrone, MTX) 的纳米复合材料, 用于增强肿瘤治疗。与单独的纳米复合材料相比, 该 MSC/纳米微球系统以更快的速率迁移至恶性胶质瘤细胞 (U87) 附近, 并且在肿瘤组织中大量聚集, 并在小鼠胶质瘤模型中表现出有效的肿瘤抑制作用, 说明 MSC 增强了纳米微球的肿瘤靶向性, 促进了治疗药物的有效释放。此外, Gao 等^[60]的研究表明, 干细胞膜包被的纳米凝胶可以逃避免疫系统的清除, 增强载有 DOX 的纳米凝胶在小鼠体内的肿瘤靶向能力和抗肿瘤功效。另外, Tian 等^[61]的研究证明, 干细胞膜包被的 NPs 可有效靶向和治疗原位乳腺癌, 为精确有效的乳腺癌治疗提供了新的方法。总之, 这些研究说明, 干细胞膜仿生修饰的 NPs 具有肿瘤靶向功能, 将 NPs 介导的药物递送特点与干细胞的肿瘤归巢特征相结合, 可以有效推进靶向恶性肿瘤的联合治疗。

3.1.4 免疫细胞仿生修饰纳米粒

a. 中性粒细胞膜仿生修饰纳米粒

NEs 是机体主要的免疫细胞, 具有吞噬作用、趋化作用和杀菌作用, 且炎症因子会增强 NEs 的趋

向性^[62]。此外, NEs 还具有天然的透 BBB、血肿瘤屏障 (blood tumor barrier, BTB) 能力^[63], 所以 NEs 可以作为一种良好的脑肿瘤靶向性细胞膜仿生材料的细胞膜提供者^[64]。Xue 等^[33]研究表明, NEs 修饰的携带 PTX 的脂质体可以抑制术后神经胶质瘤复发。该研究将 PTX 封装到 CL 中 (PTX-CL), 然后在其表面包被 NEs 产生的膜囊泡, 以获得 NEs 仿生修饰的递送载体 PTX-CL/NEs。它可以穿透 BBB, 靶向胶质瘤细胞, 并将 PTX 有效地递送给脑部胶质瘤细胞, 诱导细胞毒性以抑制肿瘤复发。而且, Kang 等^[65]通过在 PLGA-NPs 的表面包被 NEs 膜, 开发了 NEs 仿生药物递送系统, 并证明在乳腺癌细胞 4T1 模型中与未包被细胞膜的 NPs 相比, NEs 细胞膜包被的 PLGA-NPs 表现出增强的 CTC 结合能力。并且在 4T1 动物模型中, NEs 细胞膜包被的 PLGA-NPs 也具有更高的 CTC 捕获效率, 且改善了转移前肿瘤归巢作用。同时 Zhou 等^[66]的研究表明, 包被有 NEs 膜的 PLGA 可以靶向恶性黑色素瘤, 在鼠黑素瘤细胞系 B16F10 中显示出明显增强的细胞毒性。此外, Cao 等^[67]的研究表明, NEs 修饰的治疗性 NPs, 可用于胰腺癌的靶向化疗。总之, 这些研究表明, NEs 仿生修饰的 NPs 可以靶向肿瘤, 对肿瘤进行有效治疗。

b. 巨噬细胞膜仿生修饰纳米粒

巨噬细胞是一种吞噬细胞, 其显示出许多特性, 如促进免疫逃避、针对炎症或肿瘤位点的特异性靶向^[68-69]。例如, CD49d 是一种巨噬细胞膜表达的表面标记物, 同时也是肿瘤细胞表达的血管细胞黏附分子 1 的主要配体 (如 MCF-7 肿瘤细胞和 4T1 肿瘤细胞)^[70]。通过这种受体与配体的结合使巨噬细胞特异性结合一些肿瘤细胞, 使巨噬细胞膜具有肿瘤靶向作用。最近, Cao 等^[71]开发了一种用于肿瘤靶向化疗的巨噬细胞膜仿生修饰纳米粒, 具有响应肿瘤微环境刺激的控制释放, 可用于肿瘤靶向化疗。该纳米系统具有肿瘤归巢和免疫系统逃避功能, 表现为足够的药物装载能力和肿瘤靶向能力, 可以增强肿瘤治疗效果, 并且无明显的毒副作用。

c. T 细胞膜仿生修饰纳米粒

T 细胞是免疫系统中的重要组分, 可分为细胞毒性 T 细胞、辅助性 T 细胞、调节性 T 细胞^[72]。T 细胞主要参与人体细胞免疫反应, 可以靶向杀伤病变细胞, 在各种疾病治疗中发挥巨大潜力^[73]。最近报道了一种基于人体细胞毒性 T 细胞膜的仿生修

饰药物递送系统TPNP^[74]。在该系统中,使用T细胞膜对PLGA进行表面修饰,并且对NPs进行局部低剂量辐射(local low-dose irradiation, LDI)处理^[75]。TPNP利用人类细胞毒性T细胞的体内长循环能力和对肿瘤细胞的趋化作用来靶向人胃癌细胞系MKN-45,另外局部LDI可以显著增强该系统对肿瘤的抑制作用。动物实验证明,TPNP可以高效靶向胃癌,杀伤癌细胞。该研究为胃癌靶向化疗提供了新的途径。

d. 自然杀伤细胞膜仿生修饰纳米粒

NK细胞是一种大颗粒淋巴细胞,其通过免疫监视来检测细胞表面是否存在异常,从而提供宿主防御微生物感染和肿瘤细胞的能力^[76-77]。与T细胞不同,NK细胞具有通过其细胞表面活化性受体直接靶向肿瘤细胞的能力,并且无需事先敏化就可以杀死肿瘤细胞^[78-79]。NK细胞靶向肿瘤的各种机制包括穿孔素/颗粒酶介导的细胞毒性,死亡受体介导的凋亡和 γ 干扰素效应功能^[80]。研究证明,NK细胞能够在体内和体外条件下消除肿瘤,肿瘤的耗竭取决于NK细胞受体与肿瘤细胞配体的结合^[81]。基于这些特性,NK细胞理论上可用于肿瘤靶向化疗。

Pitchaimani等^[82]开发了一种NK细胞膜修饰的脂质体递送系统“NKsomes”,用于肿瘤靶向化疗。实验结果表明,NKsomes成功地保留了NK细胞膜相关的靶向蛋白,并且具有良好的生物相容性,表现为延长的循环半衰期,在生理条件下更稳定。同时该NKsomes能够在体外和体内条件下靶向肿瘤细胞,与正常的细胞相比,NKsomes在体外对肿瘤细胞的亲和力更高,并且在体内也具有更强的肿瘤归巢作用。此外,装载阿霉素的NKsomes(DOX@NKsomes)在体外和体内对人乳腺癌细胞MCF-7均显示出极好的靶向性以及抗肿瘤能力。总体而言,这项研究证明了NK细胞膜仿生修饰纳米粒具有肿瘤靶向化疗的潜力,这为仿生纳米药物的设计提供了新的想法。

3.1.5 混合细胞膜仿生修饰纳米粒

多种细胞类型包括RBC、干细胞、PLT、免疫细胞、癌细胞等均已被用于膜材料,每种膜材料都有其独特的功能^[83-85]。研究人员尝试将多种细胞膜混合起来,制备混合膜包裹纳米粒,这使纳米药物获得更多特性,有助于肿瘤治疗效果。He等^[86]设计了一种混合细胞膜修饰的仿生纳米系统,并命名为Leutosome。该系统将脂质体纳米粒作为核

心,表面含有来自小鼠白细胞(J774A.1)和头颈癌细胞(HN12)的质膜组分。Leutosome保留了J774A.1和HN12的膜蛋白,可以在血液中长期循环,并且有效地积累在B16肿瘤部位,表明Leutosome不仅拥有了白细胞的免疫逃避功能还具有癌细胞的同源靶向功能。此外,装载PTX的Leutosome可以有效地抑制肿瘤生长,同时不引起全身性毒副作用。

Gong等^[87]将巨噬细胞RAW264.7膜与乳腺癌4T1细胞膜融合,制备了巨噬细胞-癌细胞混合膜包被的DPLGA@[RAW-4T1]NPs,用于治疗源自乳腺癌的肺转移。DPLGA@[RAW-4T1]NPs的表面含有RAW264.7和4T1细胞的膜蛋白,由于 $\alpha 4$ 和 $\beta 1$ 整联蛋白的高表达,加入巨噬细胞膜显著提高了DPLGA@[RAW-4T1]NPs对转移肿瘤的靶向能力,而4T1膜能够靶向同源癌细胞,从而使它们能够主动到达乳腺癌的肺转移部位。小鼠体内肺转移模型实验表明,DPLGA@[RAW-4T1]NPs趋于在炎症部位蓄积,并特定靶向乳腺癌的肺转移部位,同时DPLGA@[RAW-4T1]NPs显示出极好的化学治疗潜力,具有约88.9%的抗转移功效。这项研究为乳腺癌转移治疗提供了一种有前途的方法。

3.2 肿瘤光热诊疗

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是一种依赖于光疗药物的非侵入性方法,结合光照选择性杀死癌细胞,对无光照射的正常组织的毒性小^[88]。光热疗法使用光吸收剂在近红外(near-infrared, NIR)激光照射下产生热量,导致癌细胞热消融;该疗法涉及产生细胞毒性的活性氧,如单线态氧^[89]。光疗药物除了小分子试剂外,还有许多纳米材料,包括金纳米结构、银纳米粒、碳纳米管、磁性纳米粒、半导体聚合物纳米粒等^[90]。一系列细胞膜修饰在光治疗纳米粒的表面赋予了NPs新的生物学功能。

Peng等^[91]开发了一种RBC膜包被的载有DOX的普鲁士蓝/二氧化锰(prussian blue/manganese dioxide, PBMn)纳米粒,命名为PBMn-DOX@RBC。这个系统不仅拥有较长的体内循环时间,还可以将光热疗法和化学疗法相结合,进一步增强肿瘤抑制作用。同时也有其他报道表明,RBC膜包被的NPs可以用于肿瘤光热诊疗。比如,将 Fe_3O_4 磁性纳米粒和RBC膜衍生的囊泡注入微流体装置中,制备的RBC膜包被的NPs也具有优异的光热诊疗效果^[92]。另外,RBC膜包被的

金纳米笼,也可用于靶向癌症的光热和化学疗法^[93]。RBC是血液中最丰富的细胞,它在人体内的保留时间长达120 d^[94]。RBC膜表面具有丰富的膜蛋白、聚糖等,还有很多天然的“自我”标记物如CD47蛋白^[95],另外RBC膜表面的酸性唾液酸成分,可以有效减少网状内皮系统对RBC修饰纳米粒的摄取,延长RBC修饰纳米粒体内循环时间,并使其能够逃避免疫清除^[96-97]。

聚吡咯纳米粒(polypyrrole nanoparticles, PPy NPs)在NIR辐射下会产生热量,因此被广泛用于肿瘤的光热疗法^[98]。有研究显示,表面修饰了混合RBC和PLT膜的PPy NPs,得到PPy@[R-P]NPs,可以直接在NIR下杀死肿瘤细胞^[99]。其中RBC-PLT混合膜赋予PPy@[R-P]NPs体内长循环时间和靶向功能。经尾静脉注射PPy@[R-P]NPs后,在NIR激光照射下,光热刺激会损伤肿瘤血管,从而形成大量微血栓。由于存在PLT膜,大量PPy@[R-P]NPs被成功募集到微血栓部位,改善了NPs在肿瘤组织中的分布,从而实现了优异的光热诊疗效果。

Wang等^[100]将来自RBC和B16F10的混合膜材料仿生修饰于空心铜制备的硫化物纳米粒上用于黑色素瘤的光热协同治疗。另外,Jiang等^[101]将RBC膜与人乳腺癌细胞(MCF-7)膜融合在一起,制成RBC-癌细胞混合膜包被的NPs系统,得到Melanin@RBC-M,用于肿瘤光热诊疗。该系统保留了两种源细胞的膜蛋白,其中MCF-7膜成分可显著增强Melanin@RBC-M的同型靶向能力,而RBC膜成分可有效减少巨噬细胞对Melanin@RBC-M的摄取,并改善其血液循环时间。此外,体外光声实验显示,Melanin@RBC-M具有随着NPs尺寸(64~148 nm)增加而增强的光声信号,并且当激发波长在680~800 nm范围内时,光声振幅随着NPs浓度呈线性增加。说明Melanin@RBC-M表现出良好的肿瘤靶向作用和光热诊疗功效。

癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中肿瘤基质细胞的主要群体,它被认为是癌症治疗的主要障碍之一。一方面,CAFs分泌许多生长因子和细胞因子激活肿瘤相关的信号传导途径,促进血管生成,肿瘤发生、进展、转移和抗性产生^[102];另一方面,CAFs通过包围肿瘤细胞并产生细胞外基质(extracellular matrix, ECM)阻止药物进入肿瘤细胞^[103]。说明CAFs构成了保护肿瘤细胞的物理屏障,阻碍抗癌药物进入肿瘤发挥作用。因此许多研

究转向基于CAFs对肿瘤进行治疗。如Li等^[104]的研究表明,化学修饰后的NPs可用于靶向和杀死CAFs,消除肿瘤基质的生物相互作用从而增强NPs的肿瘤蓄积。简而言之,将光敏剂ZnF16Pc封装到铁蛋白纳米笼中,然后将特定于成纤维细胞活化蛋白的单链可变区片段(single chain variable fragment, scFv)序列缀合到铁蛋白表面,得到scFv-Z@FRT。后续实验表明,scFv-Z@FRT可以介导有效和具有选择性的PDT,消除肿瘤中的成纤维细胞,增强NPs的肿瘤递送效率。

最近Li等^[105]报道了一种活化的成纤维细胞(activated fibroblasts, AF)的细胞膜包被的半导体聚合物纳米粒(semiconducting polymer nanoparticle, SPN)用于增强肿瘤光疗法。这种称为AF-SPN的纳米复合物包括含有NIR吸收的半导体聚合物(semiconducting polymer, SP)和AF细胞膜。SP作为治疗诊断剂,不仅可以产生用于成像的NIR荧光,还可以产生单态氧用于PDT和光热疗法。表面包被的AF细胞膜使得NPs同源靶向CAFs,促进癌细胞附近的NPs积累并因此增强光诊断治疗功效。此外,其他药物和成像剂可以加载到这种仿生纳米复合物中,引入超越光学成像和光疗法的多模式治疗诊断平台,为肿瘤诊疗提供新的思路。

另外,巨噬细胞膜包被的金纳米壳(Au nanoshell, AuNS)系统也可用于肿瘤光热诊疗^[106]。该系统主动靶向肿瘤,而且在NIR激光照射下,涂有巨噬细胞膜的AuNS可以产生局部热量增强光热疗法的作用。实验证明,该系统可以特异性地消融照射区域内的肿瘤细胞,高效抑制肿瘤生长。此外,Meng等^[107]将巨噬细胞膜重建为囊泡,然后将其涂覆在Fe₃O₄纳米粒上,发现该修饰NPs具有靶向肿瘤和光热诊疗的能力。有报道表明,干细胞膜包被的磁性纳米粒可用于前列腺癌成像指导光热疗法和基因疗法^[108]。另外,癌细胞膜修饰的NPs同样可用于肿瘤光热诊疗,如最近报道载有吲哚青绿(indocyanine green, ICG)的癌细胞膜包被的二氧化硅纳米粒,可用于骨肉瘤的肿瘤特异性光热疗法^[109]。

3.3 肿瘤免疫治疗

NK细胞作为一种先天免疫效应细胞,其在肿瘤免疫治疗领域引起了广泛的关注^[110-111]。NK细胞可以通过分泌各种细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)调节免疫应

答^[112], 促进抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 的成熟, 进而激活 T 细胞杀死肿瘤细胞^[113]。在抗肿瘤免疫治疗中, NK 细胞可以诱导巨噬细胞向炎症 M1 巨噬细胞极化, 并通过 NK 细胞膜中存在的蛋白质 (如 RANKL 或 DNAM-1) 靶向目标肿瘤^[114]。由于 NK 细胞膜可以诱导 M1 巨噬细胞的极化, 因而成为肿瘤免疫治疗的候选细胞膜之一^[115]。Deng 等^[23] 设计了 NK 细胞膜仿生修饰的 NPs, 即 NK-NPs, 用于肿瘤免疫治疗, 并最终在动物水平上获得预期的治疗效果。NK 细胞膜使 NK-NPs 在肿瘤中引发巨噬细胞向促炎性 M1 巨噬细胞极化, 从而产生细胞膜介导的免疫治疗。另外, 装载在 NK-NPs 中的 TCPP 可以触发 PDT 诱导免疫原性细胞死亡, 并激活 APC 和损伤相关的分子模式, 提高 NPs 抵抗肿瘤的效率。

树突状细胞 (dendritic cells, DC) 在先天免疫中也起着重要作用^[116-117]。迄今为止, DC 是哺乳动物中最重要的 APC。基于 DC 抗原呈递的作用, 其可能在癌症免疫疗法中发挥重要作用^[118]。最近 Cheng 等^[119] 通过细胞膜仿生技术开发了一种由 DC 膜修饰的仿生纳米疫苗, 即把 DC 细胞膜修饰到负载白介素-2 的 PLGA-NPs 上, 开发出 DC 细胞膜修饰的纳米粒 (称为“微型 DC”)。这种“微型 DC”的纳米疫苗继承了 DC 关键的膜蛋白, 表现出抗原呈递和 T 细胞刺激的能力, 并在体内和体外增强了 T 细胞的活性。在卵巢癌小鼠模型中, 与普通 DC 疫苗相比, “微型 DC”对癌症表现出优异的预防和治疗功效, 包括延迟肿瘤生长和减少的肿瘤转移的作用。这些发现表明, “微型 DC”可以作为一种简便而有效的疫苗来增强抗癌免疫疗法。

Jiang 等^[11] 设计了一个表达共刺激标记 CD80 的工程化癌细胞系, 使该细胞能够在免疫刺激的情况下呈递自身抗原。然后收集该工程化细胞的膜并将其包被在 NPs 表面, 制备了细胞膜仿生修饰纳米系统, 用于癌症免疫治疗。该仿生系统基于自然细胞的 APC 与合成的纳米级 APC 优势结合, 具有促进多特异性 T 细胞活化的潜力。在体外和疾病动物模型中均表现出良好的抗癌作用, 适合用于癌症个性化疗法。

4 总结与展望

细胞膜仿生修饰的纳米粒拥有细胞膜的独特功能, 例如免疫逃逸、体内延长循环时间或肿瘤靶

向, 这有助于 NPs 携带的药物有效积累于肿瘤部位, 提高肿瘤治疗效果。本文探讨了 CMBMNPs 在肿瘤治疗领域的优势、常见的制备方法和表征检测方法, 涉及的细胞膜来源细胞包括: RBC、PLT、癌细胞、干细胞、T 细胞、巨噬细胞、NEs、DC、NK 细胞等。其中巨噬细胞、NEs、DC 和 NK 细胞作为免疫细胞, 由这些细胞来源制备的 CMBMNPs 既可参与肿瘤靶向化疗, 又可参与肿瘤光热诊疗和免疫治疗。T 细胞、PLT、干细胞和癌细胞因具有肿瘤趋向性, 所以其膜仿生修饰纳米粒常用于肿瘤靶向化疗。RBC 作为一种可以避免免疫清除的细胞, 被广泛用于仿生修饰纳米粒进行肿瘤靶向化疗和光热诊疗。简言之, 可以为特定的治疗方案选择合适的膜材料。另一方面, 通过混合不同的细胞膜, 将不同细胞膜的功能进一步整合于 NPs 中, 能够使 NPs 在肿瘤治疗中发挥联合治疗的效果。

纳米粒的研究最终需要走向临床治疗, 而稳定、高产率地获得细胞膜修饰纳米粒是一个具有挑战性的问题。比如宏量制备细胞膜仿生修饰的 NPs, 针对这一问题, 需要稳定产能的大规模细胞培养技术, 从而获得大量细胞膜来源。并且, 目前的差速离心、裂解提取等细胞膜提取方法膜产率并不高, 需要配套的工业化设备来实现, 同时, 研发高通量的细胞膜包被 NPs 技术也是解决工业化生产难题的道路之一。

CMBMNPs 在肿瘤治疗方面已经显示极大的潜力和应用前景。然而肿瘤区域的完全穿透仍然是一个难题。尽管将一些肽或配体加载于细胞膜仿生修饰的 NPs 中可以增强它们的肿瘤穿透能力并有效杀死深层肿瘤细胞^[120]。但受限于肿瘤微环境中升高的间质液压和致密的 ECM, NPs 无法彻底穿透肿瘤区域^[121]。同时, 由于肿瘤环境的复杂性和不同肿瘤的各项特性, 还需要研究适应于不同肿瘤和不同个体的个性化修饰和载药方案。另外, 虽然目前已有许多研究表明, 细胞膜仿生修饰的 NPs 在体内具有良好的生物相容性和对健康器官、组织、细胞较低的毒性, 但它们对生物体的生物安全效应仍需要仔细研究。由于癌细胞膜修饰的纳米粒健康器官中仍然存在较多的富集, 因此癌细胞膜包被纳米粒对健康器官的生物安全性需要进一步研究。并且 CMBMNPs 常在肝脏和脾脏中大量积累, 使得这些脏器中产生大量的巨噬细胞, 巨噬细胞的吞噬作用又促使纳米药物进一步聚集在肝脏和脾脏

中^[122-124]。在未来的研究中应该进一步思考如何主动构建具有特定生物学功能的CMBMNP，从而避免CMBMNP在健康器官中积累，并且提高其靶

向于病变部位的能力，达到更高效的治疗效果。CMBMNP的安全性是一个不容忽视的问题，需要研究者们进一步探索解决。

Table 1 Cell membrane biomimetic modification nanoparticles for tumor treatment

表1 用于肿瘤治疗的细胞膜仿生修饰纳米粒

功能	NPs体系	NPs种类	细胞膜来源	制备方法	肿瘤类型	参考文献
肿瘤靶向 化疗	cskc-PPiP /PTX @ Ma	cskc-PPiP	巨噬细胞	机械挤压	乳腺癌	[6]
	NM-NP-CFZ	PLGA	NEs	超声	乳腺癌	[65]
	DOX-QDs-Lip@M	脂质体	巨噬细胞	机械挤压	乳腺癌	[25]
	LLV	多孔硅纳米粒	白细胞	共孵育	黑色素瘤	[17]
	CCMNPs	PLGA	宫颈癌细胞	机械挤压	宫颈癌	[27]
	PTX-CL/NEs	脂质体	NEs	共孵育	胶质母细胞瘤	[33]
	NNPs	PLGA	NEs	机械挤压	黑色素瘤	[66]
	NNPs	PLGA	NEs	机械挤压	胰腺癌	[67]
	TPNP	PLGA	T淋巴细胞	机械挤压	胃癌	[74]
	NKsome	脂质体	NK细胞	机械挤压	乳腺癌	[82]
	TRAIL-Dox-PM-NV	纳米凝胶	PLT	机械挤压	乳腺癌	[48]
	MSC/纳米球系统	DNA模板化的纳米复合材料	间充质干细胞	微流体电穿孔法	胶质母细胞瘤	[59]
	MSC-明胶	纳米凝胶	干细胞	机械挤压	宫颈癌	[60]
	SCV/PLGA/PTX	PLGA	干细胞	机械挤压	乳腺癌	[61]
	MNP@DOX@CCCM	Fe ₃ O ₄ 纳米粒	癌细胞	机械挤压	肝癌、鳞状细胞癌、 宫颈癌	[52]
肿瘤光热 诊疗	CCM@LM	介孔二氧化硅纳米粒	癌细胞	机械挤压	乳腺癌	[40]
	Leutosome	脂质体	白细胞、癌细胞	机械挤压	黑色素瘤	[86]
	DPLGA@[RAW-4T1]NPs	PLGA	巨噬细胞、乳腺癌细胞	超声	乳腺癌	[87]
	ICNPs	PLGA	癌细胞	机械挤压	乳腺癌	[54]
	PBMn-DOX @ RBC	二氧化锰纳米粒	RBC	机械挤压	乳腺癌	[91]
	AF-SPN	uSPN	癌症相关成纤维细胞	机械挤压	乳腺癌	[105]
	MPCM-AuNSs	金纳米粒	巨噬细胞	机械挤压	乳腺癌	[106]
	Fe ₃ O ₄ @ MM NPs	Fe ₃ O ₄ 纳米粒	巨噬细胞	机械挤压	乳腺癌	[107]
	Fe ₃ O ₄ @PDA-siRNA@MSCs NPs	Fe ₃ O ₄ @PDA 纳米粒	干细胞	机械挤压	前列腺癌	[108]
	CM/SLN/ICG	二氧化硅纳米粒 (SLN)	骨肉瘤细胞	超声	骨肉瘤	[109]
肿瘤免疫 治疗	Melanin@RBC-M	黑色素纳米粒	RBC、乳腺癌细胞	机械挤压	乳腺癌	[101]
	PPy@[R-P]NP	PPy NPs	RBC、PLT	机械挤压	结肠癌	[99]
	S-CM-HPAD NPs	HPAD	黑色素瘤细胞	机械挤压	黑色素瘤	[14]
	NK-NPs	PLGA	NK细胞	机械挤压	乳腺癌	[23]
	CCMF-PLGA NPs	PLGA	癌细胞	机械挤压	胶质母细胞瘤	[50]
	微型DC	PLGA	DC	机械挤压	卵巢癌	[119]
	AP-NP	PLGA	黑色素瘤细胞	超声	黑色素瘤	[11]
肿瘤成像	RBC-UCNPs	UCNP	RBC	机械挤压	乳腺癌	[125]
	RBC-MNs	Fe ₃ O ₄ 磁性纳米粒	RBC	微流体电穿孔法	乳腺癌	[92]
光动力疗法	F/P-RM: Us/PS	UCNP	RBC	机械挤压	黑色素瘤	[126]

面向未来, 随着各种新兴的仿生纳米技术的开发和成熟, 细胞膜仿生修饰的NPs有望成为肿瘤治疗的重要手段, 将对人类肿瘤治疗产生更多积极影响。

参 考 文 献

- [1] Miller K D, Nogueira L, Mariotto A B, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin*, 2019, **69**(5): 363-385
- [2] Landesman-Milo D, Ramishetti S, Peer D. Nanomedicine as an emerging platform for metastatic lung cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, **34**(2): 291-301
- [3] Zhang Q, Colazo J, Berg D, *et al.* Multiresponsive nanogels for targeted anticancer drug delivery. *Mol Pharm*, 2017, **14**(8): 2624-2628
- [4] Ryan S M, Brayden D J. Progress in the delivery of nanoparticle constructs: towards clinical translation. *Curr Opin Pharmacol*, 2014, **18**: 120-128
- [5] Rao L, Yu G T, Meng Q F, *et al.* Cancer cell membrane-coated nanoparticles for personalized therapy in patient-derived xenograft models. *Adv Funct Mater*, 2019, **29**(51): 1905671
- [6] Zhang Y, Cai K. Macrophage-membrane-coated nanoparticles for tumor-targeted chemotherapy. *Nano Lett*, 2018, **18**(3): 1908-1915
- [7] 高会乐, 蒋新国. 新型药物递释系统的研究进展. *药学学报*, 2017, **52**(2): 181-188
- [8] Gao H L, Jiang X G. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2017, **52**(2): 181-188
- [8] Peer D, Karp J M, Hong S, *et al.* Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*, 2007, **2**(12): 751-760
- [9] Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nat Biotechnol*, 2015, **33**(9): 941-951
- [10] Anchordoquy T J, Barenholz Y, Boraschi D, *et al.* Mechanisms and barriers in cancer nanomedicine: addressing challenges, looking for solutions. *ACS Nano*, 2017, **11**(1): 12-18
- [11] Jiang Y, Krishnan N, Zhou J, *et al.* Engineered cell-membrane-coated nanoparticles directly present tumor antigens to promote anticancer immunity. *Adv Mater*, 2020, **30**(32): e2001808
- [12] Li R, He Y, Zhang S, *et al.* Cell membrane-based nanoparticles: a new biomimetic platform for tumor diagnosis and treatment. *Acta Pharm Sin B*, 2018, **8**(1): 14-22
- [13] Lubich C, Allacher P, *et al.* The mystery of antibodys against polyethylene glycol (PEG)-what do we know?. *Pharm Res*, 2016, **33**(9): 2239-2249
- [14] Wu M, Liu X. Surface-layer protein-enhanced immunotherapy based on cell membrane-coated nanoparticles for the effective inhibition of tumor growth and metastasis. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(10): 9850-9859
- [15] Wang Y, Zhang K, Qin X, *et al.* Biomimetic nanotherapies: red blood cell based core-shell structured nanocomplexes for atherosclerosis management. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, **6**(12): 1900172
- [16] Zhang Z, Li D, Li X, *et al.* PEI-modified macrophage cell membrane-coated PLGA nanoparticles encapsulating dendrobium polysaccharides as a vaccine delivery system for ovalbumin to improve immune responses. *Int J Biol Macromol*, 2020, **165**: 239-248
- [17] Parodi A, Quattrocchi N, Van De Ven A L, *et al.* Synthetic nanoparticles functionalized with biomimetic leukocyte membranes possess cell-like functions. *Nat Nanotechnol*, 2013, **8**(1): 61-68
- [18] Jang H S. The diverse range of possible cell membrane interactions with substrates: drug delivery, interfaces and mobility. *Molecules*, 2017, **22**(12): 1420-3049
- [19] Bose R J, Paulmurugan R, Moon J, *et al.* Cell membrane-coated nanocarriers: the emerging targeted delivery system for cancer theranostics. *Drug Discov Today*, 2018, **23**(4): 891-899
- [20] Zhai J, Fong C, Tran N, Drummond C J. Non-lamellar lyotropic liquid crystalline lipid nanoparticles for the next generation of nanomedicine. *ACS Nano*, 2019, **13**(6): 6178-6206
- [21] Wang X, Ding B, Sun G, *et al.* Electro-spinning/netting: a strategy for the fabrication of three-dimensional polymer nano-fiber/nets. *Prog Mater Sci*, 2013, **58**(8): 1173-1243
- [22] Lin H, Chen Y. Nanoparticle-triggered in situ catalytic chemical reactions for tumour-specific therapy. *Chem Soc Rev*, 2018, **47**(6): 1938-1958
- [23] Deng G, Sun Z, Li S, *et al.* Cell-membrane immunotherapy based on natural killer cell membrane coated nanoparticles for the effective inhibition of primary and abscopal tumor growth. *ACS Nano*, 2018, **12**(12): 12096-12108
- [24] Oroojalian F, Beygi M, Baradaran B, *et al.* Immune cell membrane-coated biomimetic nanoparticles for targeted cancer therapy. *Small*, 2021, **33**: 2006484
- [25] Liang B B, Deng T, Li J P, *et al.* Biomimetic theranostic strategy for anti-metastasis therapy of breast cancer via the macrophage membrane camouflaged superparticles. *Mater Sci Eng C-Mater Biol Appl*, 2020, **115**: 9
- [26] Rao L, Bu L L, Cai B, *et al.* Cancer cell membrane-coated upconversion nanoprobe for highly specific tumor imaging. *Adv Mater*, 2016, **28**(18): 3460-3466
- [27] Chen M, Chen M, He J. Cancer cell membrane cloaking nanoparticles for targeted co-delivery of doxorubicin and PD-L1 siRNA. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, **47**(1): 1635-1641
- [28] Hu Q, Sun W, Qian C, *et al.* Anticancer platelet-mimicking nanovehicles. *Adv Mater*, 2015, **27**(44): 7043-7050
- [29] Bu L L, Rao L, Yu G T, *et al.* Cancer stem cell-platelet hybrid membrane-coated magnetic nanoparticles for enhanced photothermal therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Adv Funct Mater*, 2019, **29**(10): 1807733
- [30] Obermeier B, Verma A, Ransohoff R M. The blood-brain barrier. *Handb Clin Neurol*, 2016, **133**: 39-59
- [31] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff R M. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*, 2019, **25**: 1039-1052

- 2013, **19**(12): 1584-1596
- [32] Tan T, Wang H, Cao H, *et al.* Deep tumor-penetrated nanocages improve accessibility to cancer stem cells for photothermal-chemotherapy of breast cancer metastasis. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, **5**(12): 1801012
- [33] Xue J, Zhao Z, Zhang L, *et al.* Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence. *Nat Nanotechnol*, 2017, **12**(7): 692-700
- [34] Gao W, Zhang L. Coating nanoparticles with cell membranes for targeted drug delivery. *J Drug Target*, 2015, **23**(7-8): 619-626
- [35] Narain A, Asawa S, Chhabria V, *et al.* Cell membrane coated nanoparticles: next-generation therapeutics. *Nanomedicine*, 2017, **12**(21): 2677-2692
- [36] Ai X, Wang S, Duan Y, *et al.* Emerging approaches to functionalizing cell membrane-coated nanoparticles. *Biochemistry*, 2021, **60**(13): 941-955
- [37] Zhen X, Cheng P, Pu K. Recent advances in cell membrane-camouflaged nanoparticles for cancer phototherapy. *Small*, 2019, **15**(1): e1804105
- [38] Fliervoet L a L, Mastrobattista E. Drug delivery with living cells. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, **106**(PtA): 63-72
- [39] Zhuang J, Duan Y, Zhang Q Z, *et al.* Multimodal enzyme delivery and therapy enabled by cell membrane-coated metal-organic framework nanoparticles. *Nano Lett*, 2020, **20**(5): 4051-4058
- [40] Nie D, Dai Z, Li J L, *et al.* Cancer-cell-membrane-coated nanoparticles with a yolk-shell structure augment cancer chemotherapy. *Nano Lett*, 2020, **20**(2): 936-946
- [41] Wu Z L, Huang X, Burton A J, *et al.* Glycoprotein labeling with click chemistry (GLCC) and carbohydrate detection. *Carbohydr Res*, 2015, **412**: 1-6
- [42] Fang R H, Hu C M, Luk B T, *et al.* Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery. *Nano Lett*, 2014, **14**(4): 2181-2188
- [43] 何文亚, 邹艳, 郑蒙, 等. 生物细胞仿生药物递送系统在癌症治疗中的应用. *中国科学: 化学*, 2019, **49**(9): 1203-1212
- He W Y, Zou Y, Zheng M, *et al.* *Scientia Sinica (Chimica)*, 2019, **49**(9): 1203-1212
- [44] Doshi N, Orje J N, Molins B, *et al.* Platelet mimetic particles for targeting thrombi in flowing blood. *Adv Mater*, 2012, **24**(28): 3864-3869
- [45] Labelle M, Begum S, Hynes R O. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*, 2011, **20**(5): 576-590
- [46] Chaffer C L, Weinberg R A. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*, 2011, **331**(6024): 1559-1564
- [47] Stone J P, Wagner D D. P-selectin mediates adhesion of platelets to neuroblastoma and small cell lung cancer. *J Clin Invest*, 1993, **92**(2): 804-813
- [48] Labelle M, Begum S, Hynes R O. Platelets guide the formation of early metastatic niches. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(30): E3053-E3061
- [49] Peng W, Zhang Y, Zhu R, *et al.* Comparative membrane proteomics analyses of breast cancer cell lines to understand the molecular mechanism of breast cancer brain metastasis. *Electrophoresis*, 2017, **38**(17): 2124-2134
- [50] Zhang D, Ye Z, Wei L, *et al.* Cell membrane-coated porphyrin metal-organic frameworks for cancer cell targeting and O₂-evolving photodynamic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(43): 39594-39602
- [51] Harris J C, Scully M A, Day E S. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for cancer management. *Cancers*, 2019, **11**(12): 2072-6694
- [52] 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. *Nano Lett*, 2016, **16**(9): 5895-5901
- [53] He Z, Zhang Y, Feng N. Cell membrane-coated nanosized active targeted drug delivery systems homing to tumor cells: a review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **106**: 110298
- [54] Chen Z, Zhao P, Luo Z, *et al.* Cancer cell membrane-biomimetic nanoparticles for homologous-targeting dual-modal imaging and photothermal therapy. *ACS Nano*, 2016, **10**(11): 10049-10057
- [55] Bhagavati S. Stem cell therapy: challenges ahead. *Indian J Pediatr*, 2015, **82**(3): 286-291
- [56] Cao M, Mao J, Duan X, *et al.* *In vivo* tracking of the tropism of mesenchymal stem cells to malignant gliomas using reporter gene-based MR imaging. *Int J Cancer*, 2018, **142**(5): 1033-1046
- [57] Gangele K, Jamsandekar M, Mishra A, *et al.* Unraveling the evolutionary origin of ELR motif using fish CXC chemokine CXCL8. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, **93**: 17-27
- [58] Tran C, Damaser M S. Stem cells as drug delivery methods: application of stem cell secretome for regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, **82-83**: 1-11
- [59] Suryaprakash S, Lao Y H, Cho H Y, *et al.* Engineered mesenchymal stem cell/nanomedicine spheroid as an active drug delivery platform for combinational glioblastoma therapy. *Nano Lett*, 2019, **19**(3): 1701-1705
- [60] Gao C, Lin Z, Jurado-Sanchez B, *et al.* Stem cell membrane-coated nanogels for highly efficient *in vivo* tumor targeted drug delivery. *Small*, 2016, **12**(30): 4056-4062
- [61] Tian W, Lu J, Jiao D. Stem cell membrane vesicle-coated nanoparticles for efficient tumor-targeted therapy of orthotopic breast cancer. *Polym Adv Technol*, 2019, **30**(4): 1051-1060
- [62] Wculek S K, Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells. *Nature*, 2015, **528**(7582): 413-417
- [63] Bonavita O, Massara M, Bonecchi R. Chemokine regulation of neutrophil function in tumors. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, **30**: 81-86
- [64] Hellebrekers P, Vrisekoop N, Koenderman L. Neutrophil phenotypes in health and disease. *Eur J Clin Invest*, 2018, **48**(Suppl 2): e12943
- [65] Kang T, Zhu Q, Wei D, *et al.* Nanoparticles coated with neutrophil

- membranes can effectively treat cancer metastasis. *ACS Nano*, 2017, **11**(2): 1397-1411
- [66] Zhou X, Yu R, Cao X, *et al.* Bio-mimicking nanoparticles for targeted therapy of malignant melanoma. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, **15**(5): 993-1004
- [67] Cao X, Hu Y, Luo S, *et al.* Neutrophil-mimicking therapeutic nanoparticles for targeted chemotherapy of pancreatic carcinoma. *Acta Pharm Sin B*, 2019, **9**(3): 575-589
- [68] Diskin C, Palsson-Mcdermott E M. Metabolic modulation in macrophage effector function. *Front Immunol*, 2018, **9**: 270
- [69] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, *et al.* Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(9): 6425-6440
- [70] Smythies L E, White C R, Maheshwari A, *et al.* Apolipoprotein A-I mimetic 4F alters the function of human monocyte-derived macrophages. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, **298**(6): C1538-C1548
- [71] Cao H, Dan Z, He X, *et al.* Liposomes coated with isolated macrophage membrane can target lung metastasis of breast cancer. *ACS Nano*, 2016, **10**(8): 7738-7748
- [72] Bursleson G R, Bursleson F G, Dietert R R. Evaluation of cell-Mediated immune function using the cytotoxic T-lymphocyte assay. *Methods Mol Biol*, 2018, **1803**: 199-208
- [73] Siska P J, Rathmell J C. T cell metabolic fitness in antitumor immunity. *Trends Immunol*, 2015, **36**(4): 257-264
- [74] Zhang L, Li R, 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. *Int J Nanomedicine*, 2017, **12**: 2129-2142
- [75] Suck G, Linn Y C, Tonn T. Natural killer cells for therapy of leukemia. *Transfus Med Hemother*, 2016, **43**(2): 89-95
- [76] Kozłowska A K, Kaur K, Topchyan P, *et al.* Adoptive transfer of osteoclast-expanded natural killer cells for immunotherapy targeting cancer stem-like cells in humanized mice. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, **65**(7): 835-845
- [77] Koch J, Steinle A, Watzl C, *et al.* Activating natural cytotoxicity receptors of natural killer cells in cancer and infection. *Trends Immunol*, 2013, **34**(4): 182-191
- [78] Dahlberg C I, Sarhan D, Chrobok M, *et al.* Natural killer cell-based therapies targeting cancer: possible strategies to gain and sustain anti-tumor activity. *Front Immunol*, 2015, **6**: 605
- [79] Hanna N. Role of natural killer cells in control of cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev*, 1982, **1**(1): 45-64
- [80] Battella S, Cox M C, Santoni A, *et al.* Natural killer (NK) cells and anti-tumor therapeutic mAb: unexplored interactions. *J Leukoc Biol*, 2016, **99**(1): 87-96
- [81] Waldhauer I, Steinle A. NK cells and cancer immunosurveillance. *Oncogene*, 2008, **27**(45): 5932-5943
- [82] Pitchaimani A, Nguyen T D T, Aryal S. Natural killer cell membrane infused biomimetic liposomes for targeted tumor therapy. *Biomaterials*, 2018, **160**: 124-137
- [83] Hu C M, Fang R H, Luk B T, *et al.* Polymeric nanotherapeutics: clinical development and advances in stealth functionalization strategies. *Nanoscale*, 2014, **6**(1): 65-75
- [84] Song Y, Huang Z, Liu X, *et al.* Platelet membrane-coated nanoparticle-mediated targeting delivery of rapamycin blocks atherosclerotic plaque development and stabilizes plaque in apolipoprotein E-deficient (ApoE^{-/-}) mice. *Nanomedicine*, 2019, **15**(1): 13-24
- [85] Dehaini D, Wei X, Fang R H, *et al.* Erythrocyte-platelet hybrid membrane coating for enhanced nanoparticle functionalization. *Adv Mater*, 2017, **29**(16): 1606209
- [86] He H, Guo C, Wang J, *et al.* Leutosome: a biomimetic nanoplatform integrating plasma membrane components of leukocytes and tumor cells for remarkably enhanced solid tumor homing. *Nano Lett*, 2018, **18**(10): 6164-6174
- [87] Gong C, Yu X, You B, *et al.* Macrophage-cancer hybrid membrane-coated nanoparticles for targeting lung metastasis in breast cancer therapy. *J Nanobiotechnology*, 2020, **18**(1): 92
- [88] Luo S L, Tan X, Fang S T, *et al.* Mitochondria-targeted small-molecule fluorophores for dual modal cancer phototherapy. *Adv Funct Mater*, 2016, **26**(17): 2826-2835
- [89] Jiang Y, Li J, Zhen X, *et al.* Dual-peak absorbing semiconducting copolymer nanoparticles for first and second near-Infrared window photothermal therapy: a comparative study. *Adv Mater*, 2018, **30**(14): e1705980
- [90] Cheng L, Wang C, Feng L, *et al.* Functional nanomaterials for phototherapies of cancer. *Chem Rev*, 2014, **114**(21): 10869-10939
- [91] Peng J, Yang Q, Li W, *et al.* Erythrocyte-membrane-coated prussian blue/manganese dioxide nanoparticles as H₂O₂-responsive oxygen generators to enhance cancer chemotherapy/photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(51): 44410-44422
- [92] Rao L, Cai B, Bu L L, *et al.* Microfluidic electroporation-facilitated synthesis of erythrocyte membrane-coated magnetic nanoparticles for enhanced imaging-guided cancer therapy. *ACS Nano*, 2017, **11**(4): 3496-3505
- [93] Zhu D M, Xie W, Xiao Y S, *et al.* Erythrocyte membrane-coated gold nanocages for targeted photothermal and chemical cancer therapy. *Nanotechnology*, 2018, **29**(8): 084002
- [94] 柳森, 王莉, 周建华, 等. 红细胞分布宽度与心血管疾病的研究进展. *中华心血管病杂志*, 2015, **43**(5): 461-464
Liu S, Wang L, Zhou J H, *et al.* Chinese Journal of Cardiology, 2015, **43**(5): 461-464
- [95] Oldenburg P A, Zheleznyak A, Fang Y F, *et al.* Role of CD47 as a marker of self on red blood cells. *Science*, 2000, **288**(5473): 2051-2054
- [96] Xia Q, Zhang Y, Li Z, *et al.* Red blood cell membrane-camouflaged nanoparticles: a novel drug delivery system for antitumor application. *Acta Pharm Sin B*, 2019, **9**(4): 675-689
- [97] Shao J, Abdelghani M, Shen G, *et al.* Erythrocyte membrane modified janus polymeric motors for thrombus therapy. *ACS Nano*, 2018, **12**(5): 4877-4885
- [98] Wang X, Li H, Liu X, *et al.* Enhanced photothermal therapy of

- biomimetic polypyrrole nanoparticles through improving blood flow perfusion. *Biomaterials*, 2017, **143**: 130-141
- [99] Liu Y, Wang X, Ouyang B, *et al.* Erythrocyte-platelet hybrid membranes coating polypyrrol nanoparticles for enhanced delivery and photothermal therapy. *J Mat Chem B*, 2018, **6**(43): 7033-7041
- [100] Wang D, Dong H. Erythrocyte-cancer hybrid membrane camouflaged hollow copper sulfide nanoparticles for prolonged circulation life and homotypic-targeting photothermal/chemotherapy of melanoma. *ACS Nano*, 2018, **12**(6): 5241-5252
- [101] Jiang Q, Liu Y, Guo R, *et al.* Erythrocyte-cancer hybrid membrane-camouflaged melanin nanoparticles for enhancing photothermal therapy efficacy in tumors. *Biomaterials*, 2019, **192**: 292-308
- [102] Santi A, Kugeratski F G, Zanivan S. Cancer associated fibroblasts: the architects of stroma remodeling. *Proteomics*, 2018, **18**(5-6): e1700167
- [103] Huang Y, Zhou S, Huang Y, *et al.* Isolation of fibroblast-activation protein-pecific cancer-associated fibroblasts. *Biomed Res Int*, 2017, **2017**: 4825108
- [104] Li L, Zhou S, Lv N, *et al.* Photosensitizer-encapsulated ferritins mediate photodynamic therapy against cancer-associated fibroblasts and improve tumor accumulation of nanoparticles. *Mol Pharm*, 2018, **15**(8): 3595-3599
- [105] Li J, Zhen X, Lyu Y, *et al.* Cell membrane coated semiconducting polymer nanoparticles for enhanced multimodal cancer phototheranostics. *ACS Nano*, 2018, **12**(8): 8520-8530
- [106] Xuan M, Shao J, Dai L, *et al.* Macrophage cell membrane camouflaged an nanoshells for *in vivo* prolonged circulation life and enhanced cancer photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(15): 9610-9618
- [107] Meng Q F, Rao L, Zan M, *et al.* Macrophage membrane-coated iron oxide nanoparticles for enhanced photothermal tumor therapy. *Nanotechnology*, 2018, **29**(13): 134004
- [108] Mu X, Li J, Yan S, *et al.* SiRNA delivery with stem cell membrane-coated magnetic nanoparticles for imaging-guided photothermal therapy and gene therapy. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, **4**(11): 3895-3905
- [109] Zhang J, Miao Y, Ni W, *et al.* Cancer cell membrane coated silica nanoparticles loaded with ICG for tumour specific photothermal therapy of osteosarcoma. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, **47**(1): 2298-2305
- [110] Bolourian A, Mojtahedi Z. Possible damage to immune-privileged sites in natural killer cell therapy in cancer patients: side effects of natural killer cell therapy. *Immunotherapy*, 2017, **9**(3): 281-288
- [111] Morvan M G, Lanier L L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*, 2016, **16**(1): 7-19
- [112] Ayuso J M, Truttschel R, Gong M M, *et al.* Evaluating natural killer cell cytotoxicity against solid tumors using a microfluidic model. *Oncoimmunology*, 2019, **8**(3): 1553477
- [113] Hu W, Wang G, Huang D, *et al.* Cancer immunotherapy based on natural killer cells: current progress and new opportunities. *Front Immunol*, 2019, **10**: 1205
- [114] Tian L, Li W, Yang L, *et al.* Cannabinoid receptor 1 participates in liver inflammation by promoting M1 macrophage polarization *via* rhoA/NF-kappa β p65 and ERK1/2 pathways, respectively, in mouse liver fibrogenesis. *Front Immunol*, 2017, **8**: 1214
- [115] Huang R, Wang X, Zhou Y, *et al.* RANKL-induced M1 macrophages are involved in bone formation. *Bone Res*, 2017, **5**: 17019
- [116] Randolph G J, Jakubzick C, Qu C. Antigen presentation by monocytes and monocyte-derived cells. *Curr Opin Immunol*, 2008, **20**(1): 52-60
- [117] Paulis L E, Mandal S, Kreutz M, *et al.* Dendritic cell-based nanovaccines for cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*, 2013, **25**(3): 389-395
- [118] Saxena M, Balan S, Roudko V, *et al.* Towards superior dendritic-cell vaccines for cancer therapy. *Nat Biomed Eng*, 2018, **2**(6): 341-346
- [119] Cheng S, Xu C, Jin Y, *et al.* Artificial mini dendritic cells boost T cell-based immunotherapy for ovarian cancer. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, **7**(7): 1903301
- [120] Srinivasarao M, Galliford C V, Low P S. Principles in the design of ligand-targeted cancer therapeutics and imaging agents. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, **14**(3): 203-219
- [121] Luk B T, Zhang L. Cell membrane-camouflaged nanoparticles for drug delivery. *J Control Release*, 2015, **220**: 600-607
- [122] Zhuang J, Duan Y, Zhang Q Z, *et al.* Multimodal enzyme delivery and therapy enabled by cell membrane-coated metal-organic framework nanoparticles. *Nano Lett*, 2020, **20**(5): 4051-4058
- [123] Wu K, Su D, Liu J, *et al.* Magnetic nanoparticles in nanomedicine: a review of recent advances. *Nanotechnology*, 2019, **30**(50): 502003
- [124] Haque S T, Chowdhury E H. Recent progress in delivery of therapeutic and imaging agents utilizing organic-inorganic hybrid nanoparticles. *Curr Drug Deliv*, 2018, **15**(4): 485-496
- [125] Li M T, Fang H Y, Liu Q Y, *et al.* Red blood cell membrane-coated upconversion nanoparticles for pretargeted multimodality imaging of triple-negative breast cancer. *Biomater Sci*, 2020, **8**(7): 1802-1814
- [126] Ding H, Lü Y, Ni D, *et al.* Erythrocyte membrane-coated NIR-triggered biomimetic nanovectors with programmed delivery for photodynamic therapy of cancer. *Nanoscale*, 2015, **7**(21): 9806-9815

Research Advancement of Cell Membrane Biomimetic Modified Nanoparticles in Tumor Treatment*

SHI Wen¹⁾, HU Fang-Fang¹⁾, YIN Tie-Ying^{1)**}, WANG Ya-Zhou²⁾

¹⁾Bioengineering College of Chongqing University, State and Local Joint Engineering Laboratory for Vascular Implants, Key Laboratory for Biorheological Science and Technology of Ministry of Education, Chongqing 400030, China;

²⁾School of Medicine, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

Abstract Malignant tumors had always been one of the main diseases endangering human life and health. The development of nano-drugs had the huge potential to ameliorate the prognosis of malignant tumors, particularly by modifying the surface of nanoparticles with cell membranes, it was possible to obtain effective malignant tumor treatment. Biomimetic modification of cell membrane was an emerging way that enabled nanoparticles new biological functions by coating different cell membranes on the surface of the nanoparticles. Many studies had shown that cell membrane biomimetic modified nanoparticles retained the complex biological functions of natural cell membrane while displayed physicochemical properties that were suitable for effective drug delivery. They prolonged blood circulation time and exhibited lower immunogenicity compared to traditional synthetic nano-drug delivery systems. Modified nanoparticles cross various biological barriers and even possessed specific tumor targeting as well. Based on these properties, cell membrane biomimetic modified nanoparticles emerged an ideal drug delivery system for tumor therapy. In this paper, we summarized the recent progress of cell membrane biomimetic modified nanoparticles for tumor therapy and discussed their characteristics which included: excellent immune escaping property; high drug-loading capacity; specificity of tumor targeting; outstanding penetrability for blood brain barrier. Then, the protocols of preparing cell membrane biomimetic modified nanoparticles and characterization analysis were briefly introduced. At last, we demonstrated the positive roles of cell membrane biomimetic modified nanoparticles on tumor-targeting therapy, tumor photothermal therapy, and tumor immunotherapy. This review provided guiding rules of methodology and theoretical basis for studying cell membrane biomimetic modified nanoparticles in tumor therapy.

Key words cell membrane biomimetic modification, nanoparticles, tumor treatment, immune evasion, target therapy

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0038

* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation Project of Chongqing (cstc2019jcyj-zdxmX0009) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (2019CDYGDZD002).

** Corresponding author.

Tel: 86-18002324926, E-mail: tieying_yin@cqu.edu.cn

Received: February 6, 2021 Accepted: July 8, 2021