

抗动脉粥样硬化的细胞膜仿生纳米递药平台研究进展

张敏娜^{1,2}, 唐仁明³, 王光辉^{1*}

¹济宁医学院药学院, 山东日照 276826; ²济宁医学院司法鉴定中心, 山东济宁 272013; ³青岛大学医学院附属医院核医学科, 山东青岛 266000

[中图分类号] R739.4; R730.5 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0916.2025.0314

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张敏娜, 唐仁明, 王光辉. 抗动脉粥样硬化的细胞膜仿生纳米递药平台研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(8): 1029-1037.

[收稿日期] 2024-07-10 [录用日期] 2024-07-31 [上线日期] 2025-03-14

[摘要] 细胞膜仿生纳米递药平台由搭载药物的细胞膜包覆纳米粒构成, 将其用于抗动脉粥样硬化(AS)具有突出的作用, 主要包括以下几个方面: 借助细胞膜的归巢功能识别并结合动脉粥样斑块; 响应粥样斑块区域活性氧及血流剪切应力等特殊环境释放药物; 抑制巨噬细胞吞噬脂质, 减少泡沫细胞形成, 调控巨噬细胞表型, 减少炎症因子生成; 加速粥样斑块区域胆固醇的溶解及流出; 清除高浓度活性氧, 减轻氧化应激损伤及氧化低密度脂蛋白的沉积。本文重点综述细胞膜仿生纳米递药平台在抗AS中的作用及机制, 旨在从纳米医学的视角为AS的靶向治疗提供新思路。

[关键词] 动脉粥样硬化; 细胞膜仿生纳米递药平台; 纳米医学; 靶向治疗

Research progress of cell membrane biomimetic nanodrug delivery platform for anti-atherosclerosis

Zhang Min-Na^{1,2}, Tang Ren-Ming³, Wang Guang-Hui^{1*}

¹College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao, Shandong 276826, China

²Forensic Authentication Center, Jining Medical University, Jining, Shandong 272013, China

³Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China

*Corresponding author, E-mail: hareye@163.com

This work was supported by the Shandong Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project (20190453)

[Abstract] The cell membrane biomimetic nanodrug delivery platform consists of nanoparticles coated with drug-loaded cell membranes, demonstrating a significant anti-atherosclerosis effect. This platform can identify and bind to atherosclerotic plaques through the homing capabilities of cell membranes. It releases drugs in response to specific environmental triggers, such as reactive oxygen species and shear stress from blood flow in areas affected by atherosclerosis. Furthermore, it inhibits macrophage lipid phagocytosis, thereby reducing foam cell formation, regulating macrophage phenotypes, and decreasing the production of inflammatory factors. Additionally, it accelerates cholesterol dissolution and efflux in atherosclerotic regions, effectively removes high concentrations of reactive oxygen species, and mitigates oxidative stress damage as well as the deposition of oxidized low-density lipoprotein. This review article delves into the functions and mechanisms of cell membrane biomimetic nanodrug delivery platform in combating atherosclerosis, offering fresh insights for targeted atherosclerosis treatment through the lens of nanomedicine.

[Key words] atherosclerosis; cell membrane biomimetic nanodrug delivery platform; nanomedicine; targeted treatment

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是中老年人群中常见的慢性病, 随着病情进展可导致心、脑、肾等重要脏器发生缺血性损伤, 危害性大, 预后不良。AS的治疗策略一直是医学领域的研究热点^[1]。病理学资料显示, AS是以高浓度活性氧(reactive oxygen

species, ROS)形成及氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)沉积在动脉内膜为特征的慢性炎症性损伤, 最终可能导致血栓栓塞等严重的心脑血管事件^[2]。目前, 抗AS药物存在的主要不良反应为长期用药导致的组织损伤^[3-4], 且血液中白蛋

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划(20190453)

[作者简介] 张敏娜, 硕士研究生, 主要从事纳米药物方面的研究

[通信作者] 王光辉, E-mail: hareye@163.com

白与药物的结合严重干扰了药效的发挥^[5]。近年来纳米医学悄然兴起,纳米药物具有消除炎症及清除ROS的功能,极具抗AS的潜力。使用细胞膜包覆核心纳米粒搭载治疗药物,可构建仿生纳米递药平台,并借助细胞膜的归巢功能识别粥样斑块病灶,最终实现药物的靶向治疗^[6],还可响应病灶局部高浓度的ROS或血流剪切应力释放负载药物,在提高药动学及药效学的同时减少药物的不良反应^[7-9]。本文聚焦AS的治疗过程,介绍了4类抗AS的细胞膜仿生纳米递药平台[巨噬细胞膜(macrophage membrane, MM)、血小板膜(platelet membrane, PM)、红细胞膜(red blood cell membrane, RBCM)和杂化膜仿生纳米递药平台],这些平台可通过识别并靶向粥样斑块,进一步抑制炎症反应、加速胆固醇流出、消除ROS,减少ox-LDL沉积及泡沫细胞的形成,从而有效抑制粥样斑块的进展。本文聚焦于细胞膜仿生纳米递药平台在AS治疗中的研究现状,旨在为进一步深化该治疗体系的研究提供依据。

1 细胞膜仿生纳米粒概述

细胞膜被用作载体来递送药物或基因等,可显著延长药物的血液循环时间、提高靶向效率及基因的转染效率^[10-13]。细胞膜仿生纳米粒中的细胞膜可取自巨噬细胞、红细胞、血小板、中性粒细胞、肿瘤细胞及干细胞等^[14-16],并被逐渐应用于疾病诊疗及监测等过程^[17-18]。

1.1 细胞膜仿生纳米粒的制备及表征 细胞膜包覆的纳米粒子(CMC@NPs)的物理化学结构及表面蛋白对其功能的发挥起着至关重要的作用。CMC@NPs的制备方法包括孵育法、膜挤出法、超声法及微流控电穿孔法等^[19-21]。孵育法是将细胞进行低渗处理和高速离心获取细胞膜碎片,将其与载体融合形成;膜挤出法是将细胞膜囊泡和纳米粒核心反复挤压形成;超声法是将纳米粒与细胞膜共孵育后利用超声促进细胞膜的包覆;微流控电穿孔法是将载体各组分在Y形通道中混合,通过电穿孔制备的细胞膜包覆纳米粒。完成CMC@NPs制备后,通常要在体外验证细胞膜的化学结构、形态、理化特性及表面蛋白的完整性等,以确认细胞膜已涂覆在纳米粒表面;细胞膜包裹的成功与否取决于纳米粒的大小、表面电荷及蛋白质组成等因素。为确保膜包被工艺设计的合理性及有效性,需对其理化性质进行表征及检测,包括粒径、Zeta电位、特异性蛋白、标记物及安全性等,从而确保其在疾病治疗过程中的有效性及安全性。

1.2 细胞膜包覆纳米粒作为药物递送平台的优势 细胞膜包覆纳米粒作为药物递送平台的优势主要包

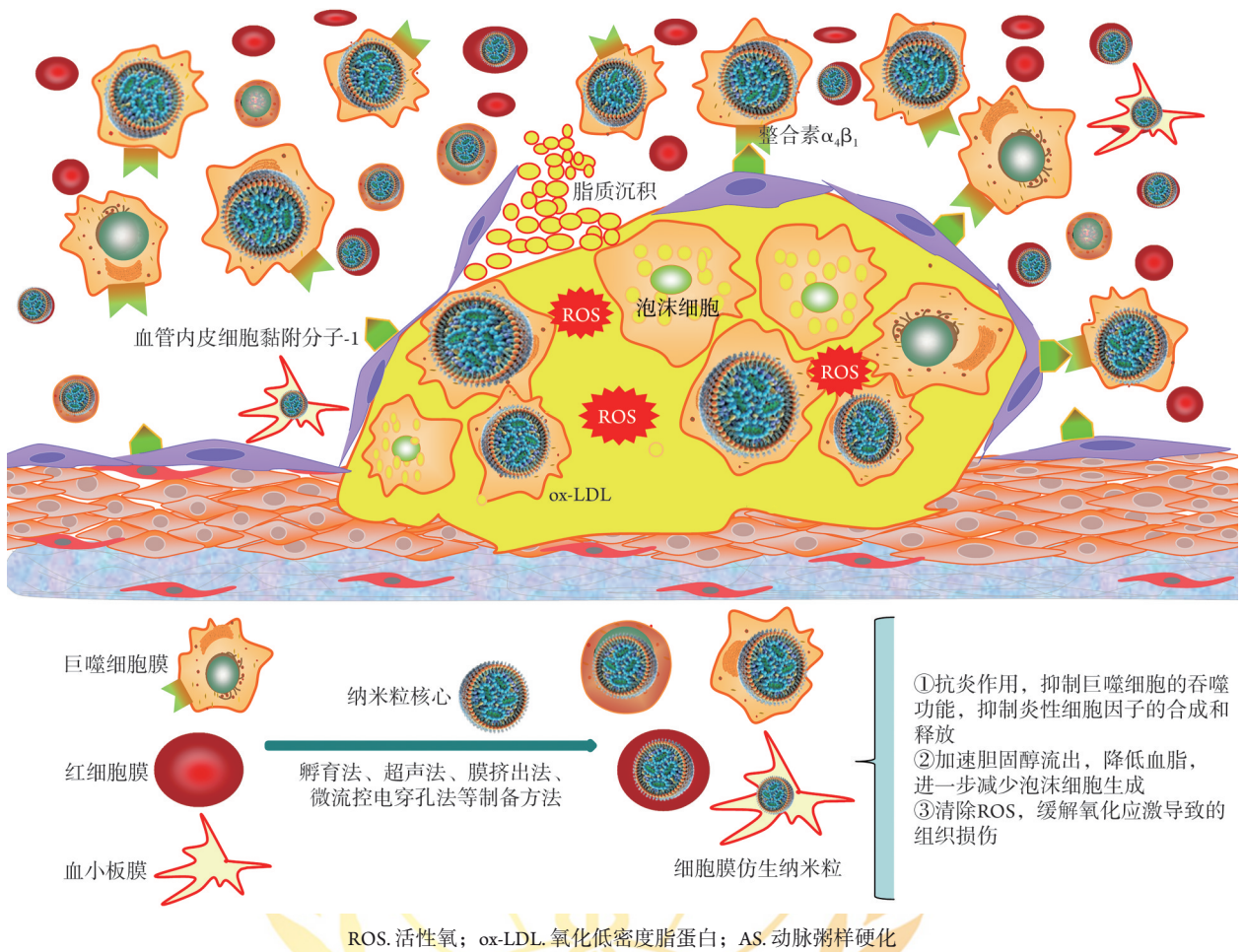
括:(1)细胞膜的自我识别功能有助于逃避单核巨噬细胞系统的清除作用,同时借助细胞膜整合素等对粥样斑块固有的亲和力,可使其归巢至粥样硬化斑块区域^[22];(2)该平台集基因治疗、药物治疗、光热疗法等综合治疗策略于一体,可实现疾病的精准治疗^[23];(3)全面提升药物的靶向治疗能力,可减轻药物的脱靶效应,并减少不良反应的发生^[24]。

2 抗AS的细胞膜仿生纳米递药平台

细胞膜仿生纳米递药平台可搭载抗体、肽类、适体等亲和配体,通过配体-受体相互作用与病灶中的靶细胞结合^[25-26]。细胞膜包覆后药物在血浆中的半衰期延长,而归巢功能使其对粥样斑块病灶的渗透能力增强,从而使药物蓄积增加。MM、PM、RBCM、杂化膜等仿生纳米递药平台在AS的治疗中显示出了卓越的效力,其抗AS的机制如下。(1)抗炎作用:竞争性抑制巨噬细胞吞噬脂质的功能,抑制巨噬细胞来源的炎性因子及炎性蛋白的合成分泌,促使有抗炎功能的M2型巨噬细胞增多,从而对抗炎症反应^[27-28];(2)降血脂作用:增加胆固醇的分解及转运,减少脂质沉积,增强巨噬细胞对脂质的处理能力^[29-30];(3)清除高浓度ROS的作用:消除ROS等代谢产物造成的氧化应激损伤及ox-LDL形成,进一步减少泡沫细胞的数量^[31-32]。总之,细胞膜仿生纳米递药平台借助抗炎、降血脂及清除ROS的作用,可有效抑制粥样斑块的进展,进一步减轻重要脏器的损伤程度(图1)。

2.1 MM仿生纳米递药平台 AS的核心机制是慢性炎症损伤,巨噬细胞是介导炎症的关键细胞。MM保留了巨噬细胞膜表面的关键膜蛋白整合素 $\alpha_4\beta_1$ ^[33-34],后者可识别粥样斑块血管内皮细胞表面的血管内皮细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),实现归巢功能,将携带药物的MM仿生纳米粒招募到病灶内,抑制炎症反应,清除ox-LDL,减少泡沫细胞的形成。MM仿生纳米递药平台可竞争性抑制巨噬细胞吞噬脂质的作用,抑制炎性因子的合成分泌,增加抗炎功能的M2型巨噬细胞表达,清除ox-LDL,最终减轻泡沫细胞介导的炎症反应(图1)。

巨噬细胞对脂质的吞噬是AS进展的关键环节,此过程受控于信号调节蛋白 α (signal-regulatory protein α , SIRP α)与CD47分子之间的平衡。Sha等^[35]用MM搭载CD47下游小分子蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂SHP1i,构建了MM@Lips-SHP1i,体外检测发现每毫克MM@Lips-SHP1i可清除62.3 μ g的ox-LDL。MM仿生纳米递药平台在清除ox-LDL的同时还可竞争性抑制巨噬细胞对脂质的摄取。雷帕霉素(rapamycin,



ROS. 活性氧; ox-LDL. 氧化低密度脂蛋白; AS. 动脉粥样硬化

图1 细胞膜仿生纳米递药平台的抗AS作用

Fig.1 Anti-atherosclerosis (AS) effect of membrane bionic nanodrug delivery platform

RAP)可激活巨噬细胞的自噬过程,抑制斑块进展,但在治疗剂量下发生的严重不良反应制约了其临床应用,而纳米递药平台可改善这一状况。粥样斑块微环境中ROS浓度较高,MM包裹RAP的ROS响应性纳米粒子MM@RAP在高浓度ROS条件下释放药物,可抑制巨噬细胞的募集及血管重构,从而使RAP的不良反应明显减轻^[36]。具有抗炎功能的青蒿素(artemisinin, ART)及抗氧化功能的原花青素(procyanidin, PC)联合有望提高抗AS的疗效,负载ART及PC的MM包裹普鲁士蓝(PB)纳米粒子MM@ART-PC/PB NPs对ROS的清除效果显著,并可抑制核因子 κ B(NF- κ B)/NOD样受体家族蛋白3(NLRP3)炎症信号通路,增强腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/自噬通路,促进胆固醇流出病灶,降低ox-LDL的摄取及内化。载脂蛋白E基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠静脉注射MM@ART-PC/PB NPs后,斑块面积分别减少42.35%(低剂量)及46.78%(高剂量)^[37]。MM包裹脂质体(liposome, LP)、抗氧化剂京尼平苷(geniposide, GP)、大黄素(emodin, EM)构建的GP/EM-LP-MM

NPs可降低ROS浓度,抑制血管内皮细胞凋亡,增加胆固醇流出^[38]。负载SPM的脂质纳米乳液(lipid nanoemulsion, LN)混合物Bio-LN/SPM被MM包裹后构建Bio-LN/SPM@MM,可借助巨噬细胞受体和CD47抑制巨噬细胞对脂质的识别及摄取。ApoE^{-/-}小鼠静脉注射Bio-LN/SPM@MM后,其主动脉中的脂质明显减少^[39]。增加胆固醇流出可减少泡沫细胞数量,并有效减轻脂质的沉积,从而抑制粥样斑块的进展。胆固醇流出相关基因表达产物包括ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、清道夫受体B1(scavenger receptor class B type 1, SR-B1)及细胞色素P450家族27亚族A1(CYP27A1),这些基因及表达产物在胆固醇代谢过程中扮演着重要角色。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)经MM包裹构建MM@MTX NPs,其抗AS的机制为诱导胆固醇流出相关基因ABCA1、SR-B1、CYP27A1的表达增加^[40]。基于AS病理生理特征的MM@DA- β CD@MTX多功能递药平台显著提高了抗AS治疗的生物安全性,其作用机制包括:功能化MM借助整合素 $\alpha_4\beta_1$ 识别病灶;MTX可上调ABCA1、

CYP27A1及SR-B1基因的表达,β环糊精(BCD)有助于溶解胆固醇晶体,二者协同诱导胆固醇流出斑块区域,可减少泡沫细胞的形成及堆积;多巴胺(DA)可清除病灶内高浓度的ROS,减轻斑块处的氧化应激损伤。总之,该纳米平台实现了多种药物联合的靶向治疗,可高效对抗AS^[41]。

AS病变过程中的巨噬细胞可塑性极强,在环境因素诱导下可极化形成具有不同功能的M1型巨噬细胞(促炎型)及M2型巨噬细胞(抗炎型)。ROS响应性山柰酚(kaempferol, KPF)纳米平台KPF@MM-NPs可阻断ROS/NF-κB信号通路,从而增加M2型巨噬细胞的表达^[42]。TRIM24蛋白可抑制抗炎型M2巨噬细胞表达, M2型MM涂覆蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)降解剂dTRIM24的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)纳米粒MM-dTRIM24-PLGA-NPs可与M1型巨噬细胞结合并诱导TRIM24降解,增加抗炎型M2型巨噬细胞的表达,使粥样斑块面积缩小^[43]。MM仿生纳米递药平台可在基因水平上发挥抗炎作用,减少炎症因子的表达,进一步减轻粥样斑块区域的炎症损伤。将格列齐特(gliclazide, GLI)封装在PLGA纳米颗粒中,通过挤压程序包覆MM形成GLI-PLGA-MM-NPs,可降低炎性小体(NLRP3)、髓样分化因子88(MyD88)、一氧化氮合酶(NOS)、白细胞介素-1β(IL-1β)、IL-18及半胱氨酸蛋白酶(caspase-1/3/8/9)基因的表达水平,增加M2/M1巨噬细胞极化比例^[44]。MM包被的1,8-桉叶素(cineole, CIN)纳米递药平台MM-CIN-BDS可提高CIN的细胞摄取效率,减少脂质沉积,抑制炎症因子及炎性蛋白相关基因的表达^[45]。Yes相关蛋白(YAP)和转录辅激活因子(TAZ)作为Hippo通路的效应因子,可响应生物信号、干扰血管稳态,且YAP/TAZ升高可加速粥样斑块形成;应用MM包被维替泊芬(verteporfin, VP)构建的MM-VP-NPs可使VP在AS小鼠粥样硬化斑块内的蓄积增加,并进一步通过抑制炎症基因的表达减少吞噬脂质的巨噬细胞的募集^[46]。

综上,MM仿生纳米粒子表面可表达粥样斑块处内皮细胞的亲和配体,通过配体-受体相互作用与靶细胞结合,进一步通过降低炎性M1型巨噬细胞的表达,减少泡沫细胞、炎症因子及炎性蛋白的表达,还可借助药物的作用在基因水平上增强对脂质的处理能力,加速胆固醇流出,治疗效果明显。值得注意的是,临床应用MM仿生纳米平台时,应该慎重考虑MM的局限性,如果输注不当可发生异常的免疫反应。

2.2 PM仿生纳米递药平台 血小板在AS的发生发展及预后中发挥着关键作用。内皮细胞受损脱落后

使胶原成分暴露,后者可诱导血小板黏附、聚集,而血小板可通过黏附、聚集和释放反应等机制参与AS的形成,并促进斑块破裂和血栓形成,斑块破裂后血小板进一步激活及募集,形成附壁血栓,最终导致缺血或梗死。因此,将活化血小板可聚集到损伤血管处的特性应用到纳米递药平台,以血小板作为药物载体与纳米材料结合,可靶向运送药物到粥样斑块区域。利用血小板天然的靶向血管损伤区域的能力制备PM仿生纳米递药平台,可用于疾病的诊断、影像学监测及治疗^[47],血小板在血管内膜损伤初期即可发生募集,因此可用于早期病灶处的显影^[48]。纳米递药平台RAP@PM-PLGA NPs可特异性黏附受损血管,主动靶向血管内炎症及损伤区域,增强RAP的药效,减轻药物不良反应。有研究发现,RAP@PM-PLGA NPs在ApoE^{-/-}小鼠的AS斑块中靶向性积聚后,可诱导巨噬细胞自噬,明显减小斑块面积,并增强斑块的稳定性,从而降低血栓形成及栓塞的风险^[49]。药物洗脱支架置入粥样斑块病灶后,部分患者可发生血管再狭窄,制约了其临床应用,而在支架表面覆盖含有药物的纳米颗粒涂层,负载的药物可缓释至血管壁,对解决血管再狭窄问题意义重大。Zhou等^[50]发现,将RAP@PM-PLGA NPs喷涂到支架上可形成均匀的纳米颗粒涂层,在体内给药时表现出较好的粥样斑块靶向能力,可有效抑制粥样斑块的进展;其治疗机制为RAP@PM-PLGA NPs涂层可促进内皮细胞的竞争性黏附,同时抑制平滑肌细胞增殖,并吞噬ox-LDL形成泡沫细胞。Li等^[51]的体内研究证实,RAP@PM-PLGA NPs可调节环磷酸鸟苷-依赖性蛋白激酶G(cGMP-PKG)及NF-κB信号通路,影响生物合成辅助因子及免疫系统信号转导,从而加速损伤内皮细胞的修复进程。

单光子发射计算机断层成像是核医学中常用的显像方式,载有光敏剂(photosensitizer, PS)的上转换纳米颗粒(upconversion nanoparticles, UCNPs)构成的PM仿生光动力治疗纳米平台PS@PM,可特异性靶向粥样斑块处聚集的巨噬细胞衍生的泡沫细胞,从而使病灶显影;此外,由成像引导的体内光疗可缓解斑块的进展,免疫荧光分析显示泡沫细胞发生凋亡,从而明显缓解局部炎症^[52]。粥样斑块形成与抗吞噬分子CD47的表达上调有关,介孔硅纳米粒(MSN)参与构成的PM@AntiCD47/MSN对粥样斑块及钙化灶的亲合力增加,其中PM可逃避免疫识别,并延长药物的血浆半衰期;抗CD47抗体可阻断CD47,增强对粥样斑块的清除能力,从而缩小斑块面积。研究发现,ApoE^{-/-}小鼠给予PM@AntiCD47/MSN后,可促进坏死细胞的清除,缩小斑块面积并稳定斑块,有效降低斑块破裂及晚期血栓形成的发

生风险^[53]。硒(Se)及人参皂苷 Rb1 纳米粒 Se-Rb1/NPs 经 PM 包裹后构成的 PM@Se/Rb1 NPs 集抗氧化、促进脂质代谢及抗炎作用于一体,可发挥抑制巨噬细胞黏附内皮细胞及抗血管重构的作用^[54]。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)及肝 X 受体 α (LXR α)可调节脂肪酸及胆固醇的代谢,但 PPAR α 和 LXR α 激动剂的脱靶效应及严重的不良反应极大地限制了二者在 AS 中的应用。采用介孔二氧化硅纳米粒子作为载体,在介孔孔隙中原位生成氧化锰(MnO)纳米粒子,同时负载 PPAR α 和 LXR α 的激动剂,PM 包裹整合素和靶向环肽 cRGD 构建诊断剂 cRGD-PM,最后通过化学方法合成 cRGD-PM@MnO/MSN@PPAR α /LXR α 综合性治疗及成像纳米药物平台。该纳米药物平台可通过调节 LXR α 及 ABCA1 的表达表现出更好的抗氧化能力及促进胆固醇流出斑块的能力,进一步减轻药物的脱靶效应^[55]。

ROS 产物增多及炎症反应是 AS 病变的主要特征,同时对抗 ROS 及炎症来治疗 AS 的策略具有潜在的应用价值。二氧化铈-唑来膦酸纳米复合材料 CZ NCs 经 PM 包被可构建纳米平台 PM@CZ NCs,后者可特异性聚集在炎症 AS 病变处,协同对抗 ROS 及炎症,从而有效减少泡沫细胞^[56]。非吞噬细胞氧化酶一氧化氮合酶(NOX)蛋白家族广泛分布于体内多种非吞噬细胞中,其核心结构蛋白 NOX2 是 ROS 产生的主要来源。生理状态下 NOX 产生的 ROS 在免疫防御、基因表达调控和细胞分化等方面发挥着重要作用,但在粥样斑块的炎症环境中,NOX2 的激活可导致大量 ROS 产生,使血管组织发生氧化应激性损伤,但目前的抗氧化药物治疗有限。为解决这一问题,有研究构建了 PM 包覆 NOX2 siRNA 的纳米泡 PM@PNBS-Sinox2,该治疗平台对胶原、泡沫细胞、人脐静脉内皮细胞的靶向能力明显增强,在超声照射下,仿生纳米气泡能更有效地靶向粥样斑块,并导入 NOX2 siRNA 基因,高度抑制 ROS 的形成,从而实现了无创、精确、高效的基因治疗^[57]。在抗炎治疗方面,Fontana 等^[58]研究证实,姜黄素(Cur)、单宁酸(TA)-铁(III)复合物经 PM 包裹形成的纳米递药平台 Cur@TA-Fe(III)@PM 可降低 AS 过程中 NF- κ B、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、IL-6 及 IL-1 β 的表达水平,抗炎效果明显。总体而言,由于细胞与 NPs 相互作用的增强及抗炎疗效的提高,这些 NPs 可作为 AS 靶向抗炎治疗的潜在候选药物。

综上,PM 仿生纳米粒可实现抗 AS 药物在体内长效循环、增强治疗的靶向性,就治疗 AS 而言,是一种理想的给药途径。值得重视的是,PM 修饰过程可能会通过免疫反应诱发或加重炎症损伤。虽然 PM 仿生技术尚未在临床全面实施,但其明显的靶向给

药优势及充足的 PM 来源为其量化生产提供了保障。

2.3 RBCM 仿生纳米粒递药平台 RBCM 仿生技术的起源可追溯到 2011 年,Hu 等^[59]采用自上而下法制备了 RBCM 仿生纳米粒,该纳米颗粒既有纳米载体本身的理化性质,又具有红细胞的生物学属性,在小鼠体内滞留时间长达 72 h。近年来,纳米技术在医学领域的应用发展为构建安全高效、精准可控的药物递送治疗平台提供了可能。成熟红细胞由于无细胞核及细胞器而易于被提取及纯化,且 RBCM 表达功能性蛋白整合素关联蛋白 CD47、同源限制性因子 C8 结合蛋白(C8 binding protein, C8bp)、辣根过氧化物酶等,可形成信号复合物而抑制免疫细胞的吞噬。粥样硬化斑块常发生在动脉分叉处,此处的湍流产生剪切应力,可破坏内皮细胞,从而引起炎症反应。负载降脂药物辛伐他汀酸(simvastatin acid, SA)的交联聚乙烯亚胺(polyethylenimine, PEI)经 RBCM 包裹后构建为响应剪切应力及 ROS 的 SA/PEI@RBCM,可实现 SA 的持续释放,从而降低 ROS 及脂质水平;剪切应力模型实验表明,该平台可响应斑块处的高剪切应力水平(100 dyn/cm²),实现 SA 的富集,从而明显改善药效学及药动学^[60]。RBCM 包裹辛伐他汀(simvastatin, SV)的胶束(MC)构建 SV/MC@RBCM,其中 MC 由聚甲基丙烯酸缩水甘油酯-聚硫化丙烯组成,疏水性聚硫化丙烯可与过量 ROS 反应转变为亲水性,从而迫使 MC 破裂释放药物。同时,带正电荷的 SV/MC 及带负电荷的 RBCM 通过静电吸附自组装形成 SV/MC@RBCM,响应粥样硬化斑块处的高剪切应力,释放 SV 消除 ROS^[61]。SA 交联树枝状大分子聚酰胺-胺(polyamide dendrimers, PAMAM),吸附到 RBCM 表面以获得 SA/PAMAM@RBCM,在过氧化氢(H₂O₂)微环境中缓释 SA,从而使 ApoE^{-/-}小鼠模型的粥样斑块面积明显减小^[62]。普罗布考(probuco, PU)可抑制及清除氧自由基,对抗低密度脂蛋白(LDL)的氧化过程,但较低的生物利用度限制了其临床应用。RBCM 包裹后形成的 PU@RBCM 具有良好的缓释效果及优良的生物相容性,可被细胞有效内化以改善药物的生物分布。ApoE^{-/-}小鼠静脉给予 PU@RBCM 后,其脂类及相关代谢酶含量明显降低,与对照组及 PU 治疗组相比,PU@RBCM 治疗可抑制主动脉内膜及中膜胶原纤维生成,抑制泡沫细胞形成,并降低细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及单核细胞趋化蛋白-1 的表达^[63]。

综上,RBCM 表面可表达特殊的蛋白分子,包括免疫球蛋白超家族跨膜蛋白 CD47、C8bp、辣根过氧化物酶等,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。由于红细胞在体内的半衰期较长,使装载的纳米药物在粥样斑

病灶内停留较长时间,治疗效果更佳。虽然大量研究证实生物膜仿生纳米药物具有低免疫原性,但因RBCM表达抗原物质,治疗前需进行交叉配血试验。

2.4 杂化膜仿生纳米递药平台 基于细胞膜融合技术制备的杂化膜仿生纳米粒(hybrid membrane-coated nanoparticles, HM@NPs)递药平台可实现不同生物膜功能的结合。红细胞-血小板杂化膜包被的纳米粒RBCM-PM-NPs可模拟血小板及红细胞,其抗AS活性突出。利用冠心病患者血浆中高表达的白细胞介素-8(IL-8)-CXC趋化因子受体2(CXC chemokine receptor 2, CXCR2)构建CXCR2-RBCM-PM-NPs,可特异性结合CXCR2,从而阻断IL-8与CXCR2之间的相互作用。在高脂饮食喂养的低密度脂蛋白受体(LDLR)基因敲除(Ldlr^{-/-})小鼠中,给予CXCR2-RBCM-PM-NPs后可检测到粥样斑块缩小、斑块内巨噬细胞减少,其治疗机制为CXCR2-RBCM-PM-NPs抑制蛋白激酶p38 α 介导的促炎M1巨噬细胞形成,从而有效减少斑块中巨噬细胞的聚集^[64]。M2巨噬细胞来源的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)抑制粥样斑块形成的作用受制于其靶向能力不足,采用膜融合技术创建PM@M2EV,然后负载具有基因调控功能的微小RNA miR-99a-5p,构建PM@M2EV/miR-99a-5p,可模拟血小板与巨噬细胞间的相互作用,靶向同源盒A1(homeobox A1, HOXA1)的mRNA,从而有效抑制动脉内膜泡沫细胞的形成。Ldlr^{-/-}模型小鼠静脉注射PM@M2EV/miR-99a-5p后,其粥样斑块区域的药物浓度增高,可有效抑制粥样斑块的进展^[65]。采用人组织淋巴瘤细胞系U937细胞膜(UCM)及PM对四环三萜类衍生物人参皂苷Re及过氧化氢酶(catalase, CAT)修饰的多PLGA纳米粒进行表面修饰,得到双靶向、多机制的CAT/RE@PLGA@UCM-PM/NPs纳米递药平台,其中的UCM-PM有助于逃避巨噬细胞吞噬及靶向粥样斑块,而CAT可响应斑块处高浓度的H₂O₂,从而实现药物的释放。该平台表现出较强的ROS清除能力,并可下调ICAM-1、肿瘤坏死因子- α 及IL-1 β 的水平,同时能阻止血管生成以延缓粥样斑块的进展^[66]。

综上,杂化膜仿生纳米递药平台抗AS作用突出,但其制备工艺及流程更加复杂,成本更高,如何优化制备工艺、降低成本也是当前面临的一项挑战。另外,双膜融合的纳米粒子需要反复冻融结合差速离心法制备细胞膜,但此法专属性不强,成品率偏低且难以彻底去除细胞碎片,为后续重复制备造成了困难。

与其他类型细胞膜的仿生纳米平台相比,杂化细胞膜可使其具备多种源细胞的生物功能,为多功能仿生纳米药物递送体系的研究提供了基础,扩大

了仿生纳米技术在药物递送体系中的应用。MM仿生技术在药物递送及治疗方面利用MM的天然特性,实现了对病灶区域的精准递送,并可通过调节粥样斑块病灶的微环境增强药物的治疗效果。PM仿生纳米递药平台可提高药物递送的效率及靶向性,保护纳米颗粒免受血液中酶的降解,从而提高药物的稳定性,在靶向粥样斑块^[67]、血栓^[68]及肿瘤病灶^[69]等方面优势明显。RBCM仿生纳米递药平台可通过AS病灶的滞留效应实现药物的高效递送。总之,不同类型的细胞膜仿生纳米平台在抗AS治疗领域各具潜力及特色,对这些递药平台的研究及开发为精准医学及个性化临床治疗提供了新方向。

3 总结与展望

近年来,作为靶向给药系统中的创新方法,细胞膜仿生纳米递药平台相较于传统药物治疗的优势,使其成为靶向治疗的新亮点。融合了天然细胞膜的属性、纳米材料及治疗药物的综合治疗平台,可弥补纳米材料本身的不足,提高药物传递效率及药物治疗的生物安全性^[70-71],尤其是在疾病靶向治疗方面优势明显^[72-73]。就抗AS而言,纳米技术在医学领域的应用显著促进了抗AS靶向治疗策略的发展。借助细胞膜包覆的纳米粒核心,在负载治疗药物的同时,可减少纳米药物被免疫系统清除,克服生物屏障,精准识别病灶,在粥样斑块区域实现药物释放及蓄积,从而发挥抗炎、降低血脂及消除ROS的作用,且可减轻药物不良反应,治疗优势明显。但目前尚存在一些局限性:(1)功能性表面蛋白在体外条件下容易失活,不利于规模化生产;(2)免疫细胞膜供体与受体之间的免疫原性可能导致用药安全问题;(3)细胞膜纳米粒制备方法在大规模加工时很难保证包覆效率。展望未来,虽然细胞膜仿生纳米制剂的临床应用面临诸多问题,但瑕不掩瑜,抗AS的细胞膜仿生纳米递药平台巨大的临床应用潜力预示着其将成为未来医药行业的重要发展方向之一,将会使更多的AS患者受益。

【参考文献】

- [1] 杨曦,孙雄山,罗涵,等. TGR5在心血管疾病中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(6): 711-717.
- [2] 赵姍莹,张楨焯,潘璐,等. 亚精胺生物学功能及其减少动脉粥样硬化发生作用机制研究进展[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(11): 1205-1207.
- [3] Xiao M, Li L, Zhu W, et al. Statin-related neurocognitive disorder: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2024, 17(3): 255-261.
- [4] Loh WJ, Watts GF. The management of hypercholesterolemia in

- patients with neuromuscular disorder[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(2): 43-53.
- [5] Tamargo J, Kaski JC, Kimura T, *et al.* Racial and ethnic differences in pharmacotherapy to prevent coronary artery disease and thrombotic events[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022, 8(7): 738-751.
- [6] Ding Y, Xu Q, Chai Z, *et al.* All-stage targeted red blood cell membrane-coated docetaxel nanocrystals for glioma treatment[J]. *J Control Release*, 2024, 369: 325-334.
- [7] Elhabal SF, Abdelaal N, Saeed Al-Zuhairy SAK, *et al.* Green synthesis of zinc oxide nanoparticles from *Althaea officinalis* flower extract coated with chitosan for potential healing effects on diabetic wounds by inhibiting TNF- α and IL-6/IL-1 β signaling pathways [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 3045-3070.
- [8] Derakhshandeh K, Ghalaee PM, Aryaeinejad S, *et al.* Wheat germ agglutinin conjugated chitosan nanoparticles for gemcitabine delivery in MCF-7 cells; synthesis, characterisation and in vitro cytotoxicity studies[J]. *J Cancer Res Ther*, 2024, 20(1): 167-175.
- [9] Niveria K, ZafarYab M, Biswas L, *et al.* Leveraging selective knockdown of Sost gene by polyethyleneimine-siRNA-chitosan reduced gold nanoparticles to promote osteogenesis in MC3T3-E1 & MEF cells[J]. *Nanomedicine*, 2024, 19(10): 895-914.
- [10] Nevarez-Mejia J, Jin YP, Pickering H, *et al.* Human leukocyte antigen class I antibody-activated endothelium promotes CD206⁺ M2 macrophage polarization and MMP9 secretion through TLR4 signaling and P-selectin in a model of antibody-mediated rejection and allograft vasculopathy[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(3): 406-418.
- [11] Patel A, Andre V, Eguiguren SB, *et al.* Using CombiCells, a platform for titration and combinatorial display of cell surface ligands, to study T-cell antigen sensitivity modulation by accessory receptors [J]. *EMBO J*, 2024, 43(1): 132-150.
- [12] Cancilla D, Rettig MP, Karpova D, *et al.* Targeting CXCR4, VLA-4, and CXCR2 for hematopoietic stem cell mobilization[J]. *Blood Adv*, 2024, 8(6): 1379-1383.
- [13] 欧阳冰清, 李芸峰, 齐璐瑶, 等. 纳米材料用于诊治胰腺炎的研究进展[J]. *医学新知*, 2024, 34(5): 564-571.
- [14] Fang RH, Gao W, Zhang L. Targeting drugs to tumours using cell membrane-coated nanoparticles[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(1): 33-48.
- [15] Khosravi N, Pishavar E, Baradaran B, *et al.* Stem cell membrane, stem cell-derived exosomes and hybrid stem cell camouflaged nanoparticles: a promising biomimetic nanoplatforms for cancer theranostics[J]. *J Control Release*, 2022, 348: 706-722.
- [16] Liu H, Su YY, Jiang XC, *et al.* Cell membrane-coated nanoparticles: a novel multifunctional biomimetic drug delivery system[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(3): 716-737.
- [17] Dang NTT, Le TQ, Duc Cuong N, *et al.* Polythiophene-wrapped chitosan nanofibrils with a bouligand structure toward electrochemical macroscopic membranes[J]. *ACS Omega*, 2024, 9(12): 13680-13691.
- [18] Cao K, Wang Z, Sun X, *et al.* Scaffold adhering to peptide-based biomimetic extracellular matrix composite nanobioglass promotes the proliferation and migration of skin fibroblasts through the GSK-3 β / β -catenin signaling axis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 2957-2972.
- [19] Catania R, Machin J, Rappolt M, *et al.* Detergent-free functionalization of hybrid vesicles with membrane proteins using SMALPs[J]. *Macromolecules*, 2022, 55(9): 3415-3422.
- [20] Chang JJ, Wang YC, Yang SH, *et al.* Pioneering astaxanthin-tumor cell membrane nanoparticles for innovative targeted drug delivery on melanoma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 2395-2407.
- [21] Pan J, Wang X, Chiang CL, *et al.* Joule heating and electroosmotic flow in cellular micro/nano electroporation[J]. *Lab Chip*, 2024, 24(4): 819-831.
- [22] 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[J]. *Nanomedicine*, 2019, 15(1): 13-24.
- [23] Chen Y, Zhi S, Ou J, *et al.* Cancer cell membrane-coated nanoparticle co-loaded with photosensitizer and toll-like receptor 7 agonist for the enhancement of combined tumor immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(17): 16620-16632.
- [24] Zhu Y, Cui H, Zhang J, *et al.* Application of cell membrane-coated nanomaterials for tumor treatment[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2023, 23(15): 1535-1559.
- [25] Gupta R, Wang Y, Darwish GH, *et al.* Semiconducting polymer dots directly stabilized with serum albumin: preparation, characterization, and cellular immunolabeling[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(48): 55456-55465.
- [26] Jürgens DC, Winkeljann B, Kolog Gulko M, *et al.* Efficient and targeted siRNA delivery to M2 macrophages by smart polymer blends for M1 macrophage repolarization as a promising strategy for future cancer treatment[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2024, 10(1): 166-177.
- [27] Liu D, Yang A, Li Y, *et al.* Targeted delivery of rosuvastatin enhances treatment of hyperhomocysteinemia-induced atherosclerosis using macrophage membrane-coated nanoparticles [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(9): 100937.
- [28] Yu J, Ma Y, Zhang X, *et al.* β -cyclodextrin and hyaluronic acid-modified targeted nanodelivery system for atherosclerosis prevention[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(27): 35421-35437.
- [29] Qin X, Zhu L, Zhong Y, *et al.* Universal cell membrane camouflaged nano-prodrugs with right-side-out orientation adapting for positive pathological vascular remodeling in atherosclerosis[J]. *Chem Sci*, 2024, 15(20): 7524-7544.
- [30] Fan X, Han J, Zhong L, *et al.* Macrophage-derived GSDMD plays an essential role in atherosclerosis and cross talk between macrophages via the mitochondria-STING-IRF3/NF- κ B axis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(6): 1365-1378.
- [31] He M, Fang M, Fan L, *et al.* Preparation and characterization of BSA-loaded liraglutide and platelet fragment nanoparticle delivery system for the treatment of diabetic atherosclerosis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 506.
- [32] Qu K, Zhong Y, Zhu L, *et al.* A macrophage membrane-functionalized, reactive oxygen species-activatable nanoprodruge to alleviate inflammation and improve the lipid metabolism for atherosclerosis management[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2024, 13(26): 2401113.
- [33] Wu Y, Wan S, Yang S, *et al.* Macrophage cell membrane-based nanoparticles: a new promising biomimetic platform for targeted delivery and treatment[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 542.

- [34] Wang Y, Zhang K, Li T, *et al.* Macrophage membrane functionalized biomimetic nanoparticles for targeted anti-atherosclerosis applications[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 164-180.
- [35] Sha X, Dai Y, Chong L, *et al.* Pro-efferocytic macrophage membrane biomimetic nanoparticles for the synergistic treatment of atherosclerosis via competition effect[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 506.
- [36] Tang D, Wang Y, Wijaya A, *et al.* ROS-responsive biomimetic nanoparticles for potential application in targeted anti-atherosclerosis[J]. *Regen Biomater*, 2021, 8(4): rbab033.
- [37] Zhou H, You P, Liu H, *et al.* Artemisinin and Procyanidins loaded multifunctional nano complexes alleviate atherosclerosis via simultaneously modulating lipid influx and cholesterol efflux[J]. *J Control Release*, 2022, 341: 828-843.
- [38] Li Z, Zhu H, Liu H, *et al.* Synergistic dual cell therapy for atherosclerosis regression: ROS-responsive bio-liposomes co-loaded with Geniposide and Emodin[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 129.
- [39] Anghelache M, Voicu G, Deleanu M, *et al.* Biomimetic nanocarriers of pro-resolving lipid mediators for resolution of inflammation in atherosclerosis[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(3): e2302238.
- [40] Zhu L, Li H, Li J, *et al.* Biomimetic nanoparticles to enhance the reverse cholesterol transport for selectively inhibiting development into foam cell in atherosclerosis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 307.
- [41] Zhu L, Zhong Y, Yan M, *et al.* Macrophage membrane-encapsulated dopamine-modified poly cyclodextrin multifunctional biomimetic nanoparticles for atherosclerosis therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(25): 32027-32044.
- [42] Zhao J, Ling L, Zhu W, *et al.* M1/M2 re-polarization of kaempferol biomimetic NPs in anti-inflammatory therapy of atherosclerosis[J]. *J Control Release*, 2023, 353: 1068-1083.
- [43] Huang JH, Huang CJ, Yu LN, *et al.* Bioinspired PROTAC-induced macrophage fate determination alleviates atherosclerosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(10): 1962-1976.
- [44] Karami Z, Mehrzad J, Akrami M, *et al.* Anti-inflammation-based treatment of atherosclerosis using Gliclazide-loaded biomimetic nanoghosts[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13880.
- [45] Jiang F, Wu G, Yang H, *et al.* Diethylaminoethyl-dextran and monocyte cell membrane coated 1, 8-cineole delivery system for intracellular delivery and synergistic treatment of atherosclerosis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 7): 127365.
- [46] Huang HC, Wang TY, Rousseau J, *et al.* Lesion-specific suppression of YAP/TAZ by biomimetic nanodrug ameliorates atherosclerosis development[J]. *bioRxiv*, 2023. doi: 10.1101/2023.04.24.537992.
- [47] Jiang Y, Yu M, Song ZF, *et al.* Targeted delivery of mesenchymal stem cell-derived bioinspired exosome-mimetic nanovesicles with platelet membrane fusion for atherosclerotic treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 2553-2571.
- [48] Fu J, Cai W, Pan S, *et al.* Developments and trends of nanotechnology application in sepsis: a comprehensive review based on knowledge visualization analysis[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(11): 7711-7738.
- [49] Wang B, Chen G, Urabe G, *et al.* A paradigm of endothelium-protective and stent-free anti-restenotic therapy using biomimetic nanoclusters[J]. *Biomaterials*, 2018, 178: 293-301.
- [50] Zhou J, Niu C, Huang B, *et al.* Platelet membrane biomimetic nanoparticles combined with UTMD to improve the stability of atherosclerotic plaques[J]. *Front Chem*, 2022, 10: 868063.
- [51] Li Y, Zhang B, Liu X, *et al.* A bio-inspired nanoparticle coating for vascular healing and immunomodulatory by cGMP-PKG and NF-kappa B signaling pathways[J]. *Biomaterials*, 2023, 302: 122288.
- [52] Ma Y, Ma Y, Gao M, *et al.* Platelet-mimicking therapeutic system for noninvasive mitigation of the progression of atherosclerotic plaques[J]. *Adv Sci*, 2021, 8(8): 2004128.
- [53] Chen L, Zhou Z, Hu C, *et al.* Platelet membrane-coated nanocarriers targeting plaques to deliver anti-CD47 antibody for atherosclerotic therapy[J]. *Research (Wash D C)*, 2022, 2022: 9845459.
- [54] Yin M, Lin J, Yang M, *et al.* Platelet membrane-cloaked selenium/ginsenoside Rb1 nanosystem as biomimetic reactor for atherosclerosis therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 214: 112464.
- [55] Zhang W, Lv Z, Zhang Y, *et al.* Targeted diagnosis, therapeutic monitoring, and assessment of atherosclerosis based on mesoporous silica nanoparticles coated with cRGD-platelets[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6006601.
- [56] Fu X, Yu X, Jiang J, *et al.* Small molecule-assisted assembly of multifunctional ceria nanozymes for synergistic treatment of atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6528.
- [57] Hu X, Zhao P, Zhang J, *et al.* Ultrasound-assisted biomimetic nanobubbles for targeted treatment of atherosclerosis[J]. *Nanomedicine*, 2023, 51: 102682.
- [58] Fontana F, Molinaro G, Moroni S, *et al.* Biomimetic platelet-cloaked nanoparticles for the delivery of anti-inflammatory curcumin in the treatment of atherosclerosis[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(15): e2302074.
- [59] Hu C, 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.
- [60] Shen M, Jiang H, Zhao Y, *et al.* Shear stress and ROS dual-responsive RBC-hitchhiking nanoparticles for atherosclerosis therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(37): 43374-43386.
- [61] Shen M, Li H, Yao S, *et al.* Shear stress and ROS-responsive biomimetic micelles for atherosclerosis via ROS consumption[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 126: 112164.
- [62] Shen M, Yao S, Li S, *et al.* A ROS and shear stress dual-sensitive bionic system with cross-linked dendrimers for atherosclerosis therapy[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(47): 20013-20027.
- [63] Liang X, Li H, Zhang A, *et al.* Red blood cell biomimetic nanoparticle with anti-inflammatory, anti-oxidative and hypolipidemia effect ameliorated atherosclerosis therapy[J]. *Nanomedicine*, 2022, 41: 102519.
- [64] Huang R, Zhang L, Li X, *et al.* Anti-CXCR2 antibody-coated nanoparticles with an erythrocyte-platelet hybrid membrane layer for atherosclerosis therapy[J]. *J Control Release*, 2023, 356: 610-622.
- [65] Xie L, Chen J, Hu H, *et al.* Engineered M2 macrophage-derived extracellular vesicles with platelet membrane fusion for targeted therapy of atherosclerosis[J]. *Bioact Mater*, 2024, 35: 447-460.
- [66] Shen JW, Li C, Yang MY, *et al.* Biomimetic nanoparticles: U937 cell membranes based core-shell nanosystems for targeted atherosclerosis therapy[J]. *Int J Pharm*, 2022, 611: 121297.

- [67] Jan N, Bostanudin MF, Moutraji SA, *et al.* Unleashing the biomimetic targeting potential of platelet-derived nanocarriers on atherosclerosis[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 240: 113979.
- [68] Xiao H, Meng X, Li S, *et al.* Combined drug anti-deep vein thrombosis therapy based on platelet membrane biomimetic targeting nanotechnology[J]. *Biomaterials*, 2024, 311: 122670.
- [69] Zhang N, Ping W, Rao K, *et al.* Biomimetic copper-doped polypyrrole nanoparticles induce glutamine metabolism inhibition to enhance breast cancer cuproptosis and immunotherapy[J]. *J Control Release*, 2024, 371: 204-215.
- [70] Safdar A, Wang P, Muhaymin A, *et al.* From bench to bedside: platelet biomimetic nanoparticles as a promising carriers for personalized drug delivery[J]. *J Control Release*, 2024, 373: 128-144.
- [71] Toussaint K, Appert-Collin A, Vanalderwiert L, *et al.* Inhibition of neuraminidase-1 sialidase activity by interfering peptides impairs insulin receptor activity in vitro and glucose homeostasis *in vivo*[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(6): 107316.
- [72] Wu C, Yan J, Ge C, *et al.* Macrophage membrane-reversibly camouflaged nanotherapeutics accelerate fracture healing by fostering MSCs recruitment and osteogenic differentiation[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 411.
- [73] Liu H, Cai G, Yuan S, *et al.* Platelet membrane-camouflaged silver metal-organic framework biomimetic nanoparticles for the treatment of triple-negative breast cancer[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(7): 3577-3590.

(责任编辑: 张小利)

