

本文引用: 曹 钰, 牟年莲, 朱 力, 等. 红细胞膜仿生纳米药物载体在动脉粥样硬化治疗中的应用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(1): 1-8. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.01.001.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-01-0001-08

· 专家论坛 ·

红细胞膜仿生纳米药物载体在动脉粥样硬化治疗中的应用研究进展

曹 钰, 牟年莲, 朱 力, 王 溢, 王贵学, 吴 伟

(重庆大学医学部生物工程学院 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, 重庆市 400030)

[专家简介] 王贵学, 重庆大学二级教授, 博士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化性心血管疾病的致病机制、血管生物力学与组织损伤修复材料、微创医疗器械与康复工程等方面的研究。主持国家转基因重大专项课题、国家科技支撑计划重点项目、国家重点研发计划课题、国家自然科学基金重点项目/面上项目等 20 余项, 在 *Nat Neurosci*、*Adv Sci* 等期刊发表学术论文 300 余篇, 获发明专利 40 余项, 担任主编、副主编出版教材/专著 10 部, 获省部级科技/教学成果一等奖 2 项、二等奖 2 项。历任重庆大学生物工程学院副院长、院长、书记、院学术委员会主任、医学部学术委员会副主任; 兼任生物流变科学与技术教育部重点实验室主任、血管植入物开发国家地方联合工程实验室主任、重庆国家生物产业基地公共实验中心主任、重庆大学医学部学术委员会副主任; 重庆市学术技术带头人、享受国务院特殊津贴。入选爱思唯尔中国高被引学者和全球顶尖前 10 万科学家榜单。先后任教育部高校生物医学工程类专业教指委委员、国际动脉粥样硬化学会中国分会常务理事、中国病理生理学会动脉粥样硬化专委会副主委、中国生物医学工程学会理事、中国生物材料学会理事、中国生物材料学会材料生物力学分会候任主委、中国解剖学会心血管科学分会副主委、全国医工整合联盟副理事长。国家自然科学基金委杰青/优秀/重点/面上/地区/青年基金项目评审专家, 科技部重点研发计划项目和教育部长江特聘教授岗位评审专家。



[摘 要] 近年来, 利用细胞膜包被纳米粒子技术研发针对动脉粥样硬化治疗的仿生纳米药物成为研究的热点。在各种细胞膜中, 由于红细胞独特的生物特性, 红细胞膜成为用于纳米粒子包被的最常用的细胞膜材料。利用红细胞膜包被的仿生纳米药物, 不仅可以延长药物的体内循环时间、优化药物的生物相容性, 还可通过动脉粥样硬化病变部位高通透性与滞留效应展现优异的被动靶向功能, 从而实现药物对于病灶部位的高效递送; 最终达到安全、高效的抗动脉粥样硬化治疗。基于此, 文章综述了近些年关于红细胞膜包被技术在构建仿生纳米药物中的应用, 聚焦其在动脉粥样硬化治疗中的研发应用。

[关键词] 红细胞膜; 纳米; 仿生; 药物载体; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R363; R5

[文献标识码] A

Research progress on the application of biomimetic nanocarriers functionalized with erythrocyte membrane for atherosclerosis therapy

CAO Yu, MOU Nianlian, ZHU Li, WANG Yi, WANG Guixue, WU Wei

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

[ABSTRACT] In recent years, the use of cell membrane-coated nanoparticles to develop biomimetic nanomedicines for

[收稿日期] 2022-02-11

[修回日期] 2022-05-06

[基金项目] 国家自然科学基金面上/重点项目(31971301、31971242 和 12032007); 重庆市自然科学基金面上/重点项目(cstc2021jcyj-msxmX0149 和 cstc2019jcyj-zdxmX0028)

[作者简介] 曹钰, 硕士研究生, 研究方向为纳米技术与生物医药, E-mail: cy3206831998@163.com。通信作者王贵学, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血管生物力学与动脉粥样硬化发生机制, E-mail: wanggx@cqu.edu.cn。通信作者吴伟, 副教授, 博士研究生导师, 研究方向为仿生智能纳米药物递送系统, E-mail: david2015@cqu.edu.cn。

atherosclerosis treatment has become a research hotspot. Among various cell membranes, due to the unique biological properties, red blood cells have been widely used as drug delivery. Erythrocyte membrane camouflaged biomimetic nanomedicines can not only prolong the circulation time and improve the biocompatibility *in vivo*, but also exhibit excellent passive targets through the enhanced permeability and retention effects of lesions for safe and efficient atherosclerosis therapy. Herein, this paper reviews erythrocyte membrane coating technology in the application of constructing the biomimetic nanomedicines in recent years, and focuses on its research applications in atherosclerosis therapy.

[KEY WORDS] erythrocyte membrane; nano; biomimetic; drug carrier; atherosclerosis

动脉粥样硬化是外周血管疾病、冠状动脉疾病和脑血管病等心脑血管疾病的主要病理学基础,具有高患病率、高致残率和高致死率的特点,严重影响人类的生命健康和生活质量^[1]。动脉粥样硬化作为一种由脂质沉积引起的大中型动脉的慢性免疫炎症、纤维增生性疾病,多发于中老年时期。大多数情况下,这种病症常表现为内皮功能障碍、斑块破裂、持续炎症和脂质沉积^[2],并且在疾病的发展过程中,内皮细胞、巨噬细胞、白细胞和内膜平滑肌细胞等多种细胞均有所参与,常见有脂质代谢、活跃的细胞相互作用、炎症和基质重塑的复杂相互作用^[3]。动脉粥样硬化好发于血管血流扰动的特定区域,比如血管分支狭窄和弯曲等形成反向流、振荡流、湍流等振荡流和低切应力的区域^[1,4],血流动力学因素在动脉粥样硬化的发生发展中起着重要的影响^[5-6],动脉粥样硬化斑块不但会改变病灶部位力学微环境,还会伴随着恶化甚至破裂风险,从而引发严重的急性病症,如冠状动脉综合征、心肌梗死和中风等^[7]。

动脉粥样硬化的早期病理可以通过药物进行控制,然而发展到晚期则需要通过支架植入联合药物治疗的共同作用进行改善^[8-9]。在临床治疗中,用于动脉粥样硬化治疗的药物主要有以下几类:降脂药物、抗炎药物、抗氧化药物、抗血小板和抗凝药物^[10]。其中,他汀类药物由于其较好的降脂效果在临床上的应用最为广泛^[11],例如辛伐他汀;还有便是抗凝药物,如阿司匹林^[12]。目前,针对动脉粥样硬化的治疗策略主要是基于全身水平的降脂作用,缺少直接作用病灶部位,即动脉粥样硬化斑块局部药物作用的治疗策略。伴随着纳米医学技术的快速发展,大量的纳米级载体被应用于构建靶向动脉粥样硬化斑块部位的药物载体,如:胶束、脂质体、树枝状分子、聚合物、金属纳米材料等^[13]。

然而,传统的纳米运载体,因其外源性、生物相容性差、半衰期短等缺点,导致纳米药物容易被巨噬细胞清除,极大地限制了其在抗动脉粥样硬化临床治疗中的应用与发展。理想的纳米药物载体,通

常需要具备长效体内循环、免疫逃逸、靶向递送以及病灶部位定点控释的能力^[14]。近年来,细胞膜包被仿生纳米药物载体的研究引起人们的广泛关注,为实现安全、高效药物递送的研究及应用转化提供更多的设计策略^[10,15]。相对于传统递送系统,细胞膜包被仿生纳米药物兼具了细胞膜表面所具有的物质成分以及多功能内核纳米载体的结构和功能,不但能实现生物学的仿生功能,如内源“隐身”、躲避免疫清除、避免特异识别等,还展现出良好的生物相容性。因此,细胞膜包被作为一种简单的自上而下的创新技术,其以细胞膜为载体,可运载功能性多变的的内核纳米药物^[16],即可实现仿生纳米药物主动靶向病灶药物递送及定点药物控释。其中,由于红细胞膜来源丰富且易于分离纯化、良好的生物相容性及非免疫原性、长效血液循环功能等独特优势,使得红细胞膜功能化仿生纳米药物成为研究最为广泛和深入的仿生智能纳米体系代表^[17]。

因此,本文综述了近年来红细胞膜仿生纳米药物在治疗动脉粥样硬化方面的研究进展(表1),系统描述了红细胞膜包被纳米粒的制备方法,集中关注其在动脉粥样硬化成像和治疗中的应用进展,并展望了其在动脉粥样硬化治疗应用的未来发展前景。

表 1. 基于红细胞膜的纳米载体在动脉粥样硬化
诊断治疗中的应用

Table 1. Application of nanocarriers based on erythrocyte membrane in the diagnosis and treatment of atherosclerosis

内核/药物	用途	参考文献
脂质特异性荧光团(LFP)、泼尼松龙	动脉粥样硬化诊断与治疗	[18]
雷帕霉素	动脉粥样硬化治疗	[19]
多西他赛	动脉粥样硬化治疗	[20]
二乙氨基葡聚糖、脱氧核糖核酸等	血管扩张	[21]
雷帕霉素、5-氨基乙酰丙酸	动脉粥样硬化治疗	[22]
聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)	长效循环	[23-24]

1 细胞膜包被技术

目前,关于细胞膜包被技术众多,每种技术不仅具有其独特的优势,同时也有相应的缺点(表2)。现阶段,使用的细胞膜包被技术主要有以下几类。

表 2. 膜包被技术方法的优缺点

Table 2. Advantages and disadvantages of membrane coating technology methods

膜包被技术	优点	缺点
共挤出法	纳米粒子均一;可维持膜蛋白结构及活性	大规模制备难
电穿孔法	简便	破坏细胞膜
共同孵育/超声法	可自发形成;减少材料损失	缺乏均一性
渗透法	高效包载;较好复原	难度系数大
生物桥接法	降低细胞损伤	制备效率低;成本高
原位包装法	稳定性强;抵抗力高	原材料获取难度大
微流体电穿孔	高效可靠;可大规模制备	易导致细胞膜破损

1.1 电穿孔法

将细胞暴露在强外部电场中会在红细胞膜中产生微孔^[25],随后通过扩散作用将治疗药物或成像分子负载到细胞膜中。该方法已在酶、核酸和阴离子药物(如双氯芬酸钠)的包载中得到使用^[26-28]。然而,这种方法可能会破坏细胞膜结构,并导致其结构完整性发生不可逆转的破坏^[29]。有研究发现,磷脂酰丝氨酸是单核吞噬细胞系统摄取的信号,在电穿孔处理后将发生外化^[27],导致其被网状内皮系统吞噬并清除,大大缩短纳米载体在血液中循环时长。

1.2 渗透法

通过渗透将治疗药物或成像分子包载到血细胞中是一种最为常用的策略,在恢复渗透压差后,细胞能够较好复原,实现高效的包载效用。通常情况下,可通过低渗稀释、低渗预膨胀、渗透脉冲、低渗溶血和低渗透析等方法实现药物的高效包载^[30]。

1.3 共同孵育/超声法

对于纳米粒子而言,它们可以通过静电相互作用、范德华力和/或疏水相互作用附着在细胞的表面。这种细胞搭便车的策略可显著提高纳米粒的药代动力学性能。但是,由于弱相互作用力和复杂的体内环境,共同孵育制备的仿生纳米通常会出现

药物泄露的情况^[31]。此外,通过超声作用,可以促进纳米粒子快速与细胞膜作用,提高仿生纳米粒子载负效率及性能。但是,超声的频率、时长需要有效控制,否则会导致细胞膜的破坏,甚至失效。

1.4 生物桥接法

一些抗体和常肽被用作连接桥来实现靶向抗原或免疫抗原细胞表面的固定^[32]。生物桥接法利用特异性的分子识别作用,实现高效、温和的细胞表面修饰,显著降低了化学反应或有机溶剂对细胞损伤的作用。

1.5 共挤出法

细胞膜与纳米粒子混合溶液经共混后物理作用多次挤出可以制备均一的细胞膜包被仿生纳米粒子,由于整个操作不涉及化学及生物破坏,通常能够很好地保存膜表面蛋白结构及活性^[30]。

2 红细胞膜仿生纳米粒子在动脉粥样硬化诊疗中的应用

红细胞是体内长期循环输送载体的代表^[33],红细胞膜具有显著的生物相容性和非免疫原性特性,这有助于其在仿生纳米药物治疗动脉粥样硬化中的应用^[34]。Piao 和 Gao 等^[34-35]研究证明,红细胞上的 CD47 可保护金颗粒免于与多种化合物相互作用,并降低巨噬细胞的吞噬作用,大大提高药物在体内的作用时长,实现高效靶向药物递送。同时,红细胞膜表面的多糖是高度亲水的,这增加了红细胞膜包被的纳米载体的稳定性。此外,红细胞独特的半透膜结构也可以被开发利用作为小分子药物缓释开关,实现药物的控释^[36]。

自 2011 年,张良方团队^[24]首次设计红细胞膜包被技术以来,该技术现在广泛用于治疗白血病、细菌感染、慢性铅中毒和动脉粥样硬化^[37-39]。通过红细胞膜包被改性后,纳米粒子的 ζ 电位下降和纳米粒循环时间大大增加^[34-35,40-41]。优异的免疫逃逸有效延长了红细胞膜纳米复合材料的循环时间,从而维持了纳米载体递送的稳定性^[42-43]。除了红细胞膜外,血小板膜、巨噬细胞膜及白细胞膜包被的纳米药物也被研究用于动脉粥样硬化的靶向治疗^[44-46]。

由于红细胞膜含有纤维蛋白原受体^[47],Jo 团队^[48]研究了一种由红细胞膜包覆的敏感纤维蛋白原生物传感器纳米粒子,可用于定量测定血液中心血管疾病的临床诊断标志物纤维蛋白原。红细胞

膜蛋白可以延长生物体的纳米粒子循环时间,同时实现高效的免疫逃逸能力^[49]。该生物传感器具有广泛的纤维蛋白原测定范围(0.001 ~ 5.000 g/L),可以检测血浆中高或低水平的纤维蛋白原。

近年来,我们团队设计了一种红细胞膜包被的负载雷帕霉素的 PLGA 纳米药物,可有效抑制动脉粥样硬化斑块发展(图 1)^[19]。动物实验结果表明,

红细胞膜表面显著降低了巨噬细胞介导的吞噬作用,增强了纳米粒在动脉粥样硬化斑块中的蓄积,实现了安全、高效抗动脉粥样硬化治疗。也开发了一种基于红细胞的“即插即用”纳米平台^[20],模型药物多西他赛(docetaxel, DTX)前药的治疗功能和 CR8 的靶向功能集成在红细胞膜的载体中,用于高效安全的动脉粥样硬化治疗(图 2)。

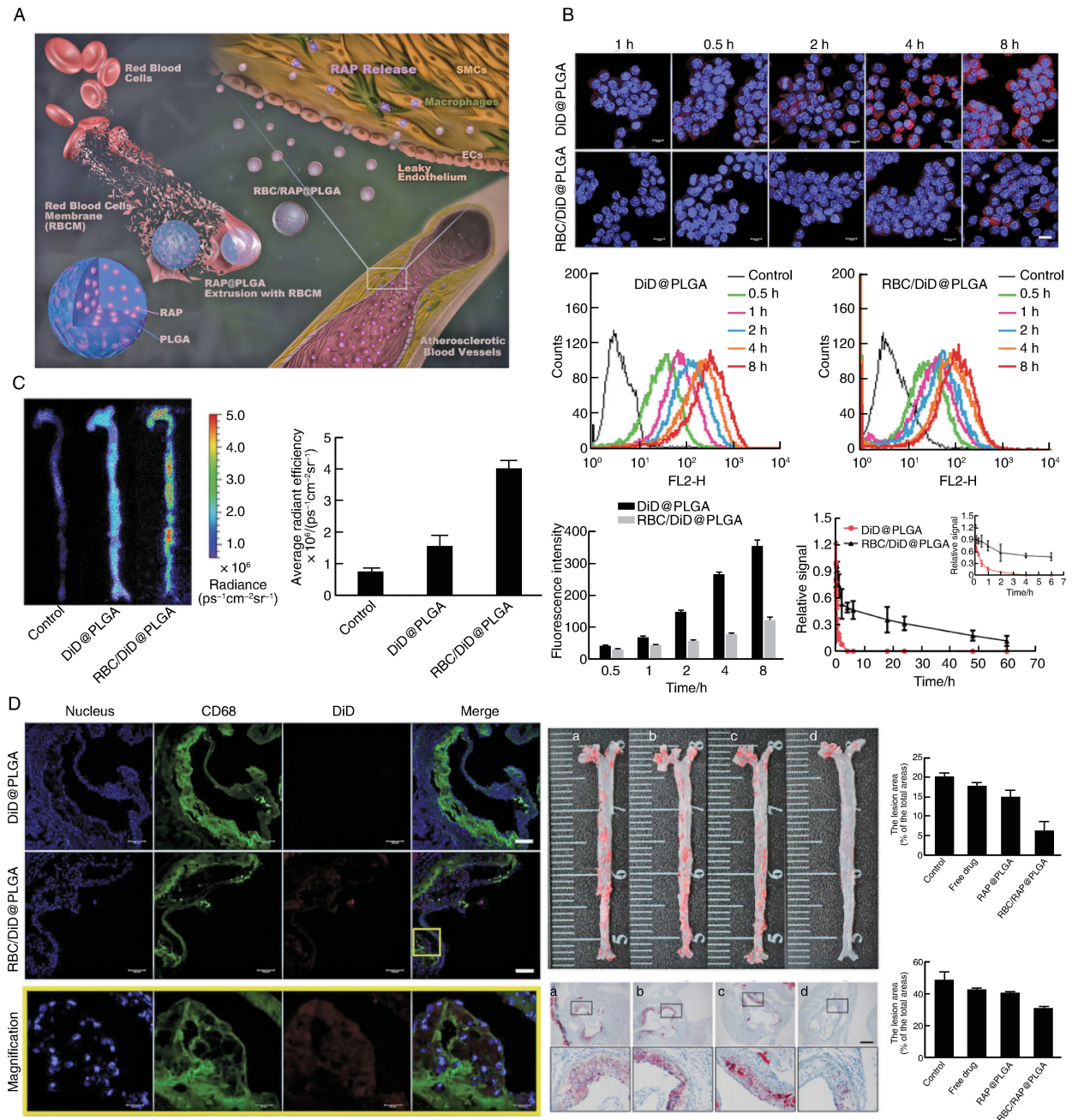


图 1. 基于红细胞膜的纳米复合物用于动脉粥样硬化治疗

A 为 RBC/RAP@PLGA 用于治疗动脉粥样硬化的制备示意图;B 为免疫逃逸特性;C 为体内靶向动脉粥样硬化部位表征;
D 为 RBC/RAP@PLGA 在 ApoE^{-/-}小鼠中治疗动脉粥样硬化。版权所有:2019 年,Wiley 出版集团。已获得文献^[19]版权许可。

Figure 1. Erythrocyte membrane-based nanocomposites for the treatment of atherosclerosis

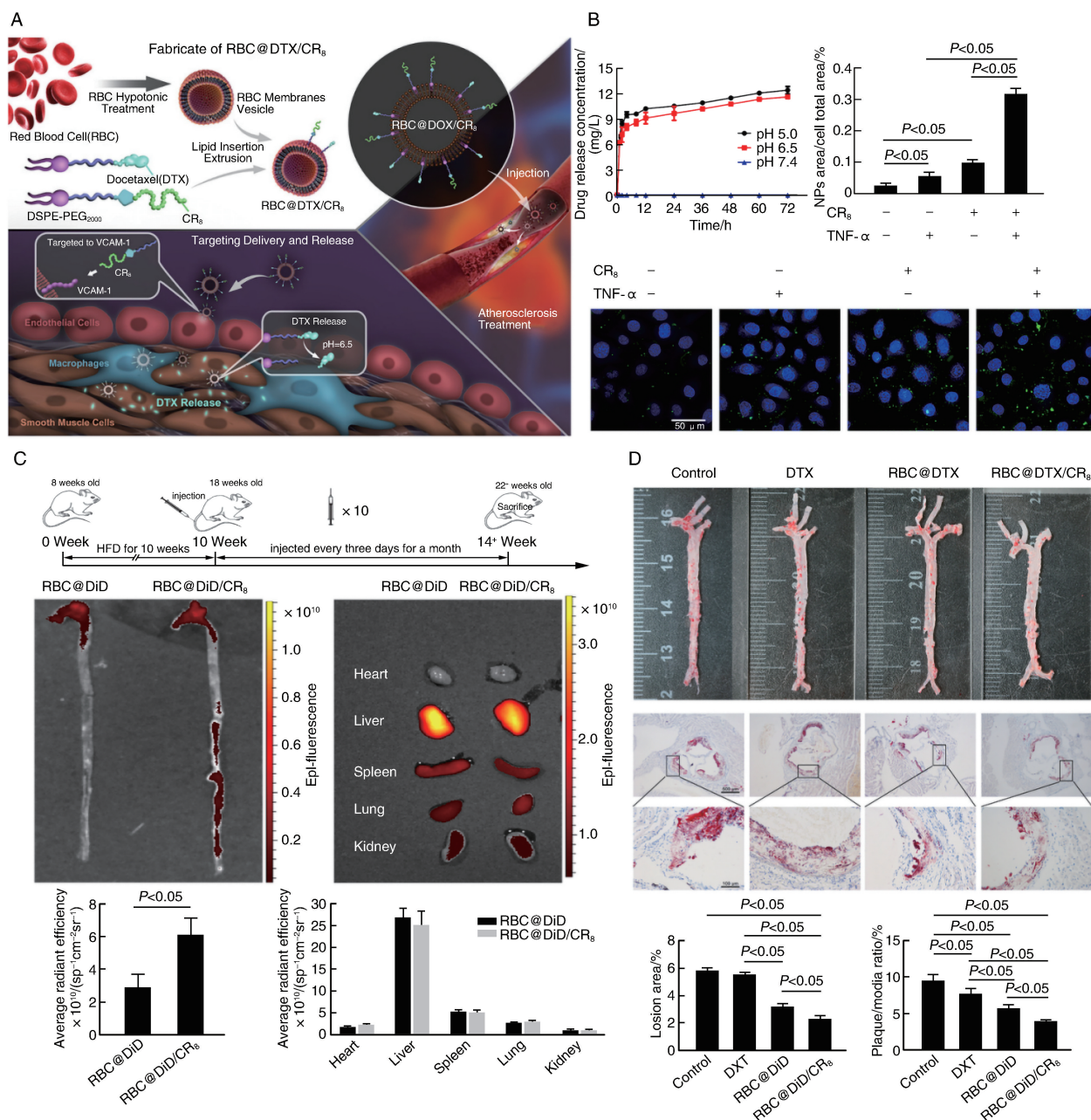


图 2. 基于红细胞的“即插即用”纳米平台用于动脉粥样硬化靶向管理

A 为用于动脉粥样硬化性治疗的仿生纳米平台 RBC@DTX/CR₈ 的示意图; B 为 pH 敏感性释放和靶向药物递送; C 为体内靶向性实验;

D 为 RBC@DTX/CR₈ 对 ApoE^{-/-} 小鼠的治疗性研究。版权所有:2021 年,ACS 出版集团。已获得文献^[20] 版权许可。

Figure 2. Red blood-cell based “plug and play” nanoplatform for targeted management of atherosclerosis

Fan 课题组^[50] 开发了红细胞膜包被的纳米涂层支架,可以有效消除纳米粒子引起的短期炎症反应,包括中性粒细胞浸润和促炎细胞因子的显著增加。红细胞膜的包被膜表面克服聚合物纳米粒子 PLGA 的副作用,降低单核细胞/巨噬细胞蓄积[相比未包膜组,单核细胞/巨噬细胞比率从(44.63% ± 1.65%)减少至(12.7% ± 4.44%)]和抑制炎症细胞募集。

在动脉粥样硬化诊疗应用方面, Ma 等^[18] 利用

具有活性氧响应性的泼尼松龙前药包载脂质特异性荧光团制备的纳米胶束,并通过进一步红细胞膜包被获得仿生纳米药物。该仿生纳米药物表现出长效血液循环、降低药物泄漏、高效动脉粥样硬化斑块靶向蓄积。随后,在动脉粥样硬化病理活性氧刺激作用下,仿生纳米可实现快速解离,促进脂质特异性荧光团释放并结合斑块中的丰富脂质,实现病理成像作用。同时,泼尼松龙治疗药物从纳米载体中快速释放,高效抑制动脉粥样硬化斑块发展

(图3)。通过 ApoE^{-/-}小鼠体内实验证实,该仿生智能纳米药物能够实现对动脉粥样硬化病灶准确地

抗炎和脂质特异性荧光成像,展现良好诊疗一体化功能效用(图3)。

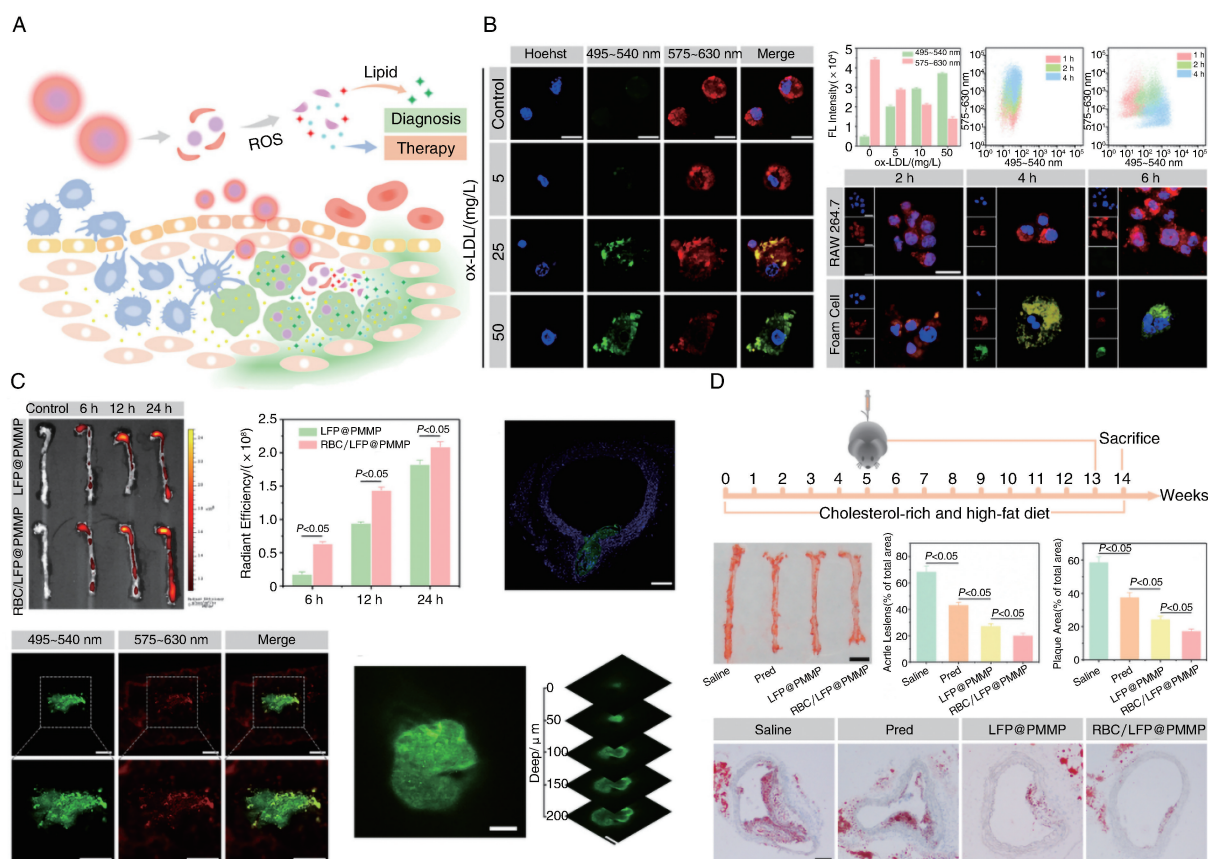


图3. 具有脂质特异性成像和活性氧反应的仿生纳米平台用于动脉粥样硬化靶向治疗

A 为用于动脉粥样硬化特异性识别和准确治疗的治疗诊断纳米平台开发示意图;B 为体外细胞脂质特异性成像和摄取;
C 为动脉粥样硬化的特异性生物成像;D 为体内动脉粥样硬化治疗。版权所有:2021 年,ACS 出版集团。已获得文献^[18] 版权许可。

Figure 3. Biomimetic nanoplatform with lipid-specific imaging and reactive oxygen species for targeted therapy of atherosclerosis

3 结 论

细胞膜仿生纳米药物递送系统巧妙地结合了合成纳米粒和天然生物膜的优点,在良好生物相容性、靶向动脉粥样硬化斑块药物递送、斑块局部释放药物等方面具有显著优势^[51],为动脉粥样硬化的诊断和治疗提供了一种重要的研究思路。

尽管仿生纳米药物在动脉粥样硬化性疾病诊疗领域快速发展,但用于临床动脉粥样硬化治疗之前,仍有许多需要克服的挑战^[52-54]。红细胞膜仿生纳米给药系统显示出较长的循环时间^[55],但是单纯的红细胞膜介导的被动靶向作用不能满足高效靶向动脉粥样硬化局部的递送要求。与此同时,不同血型的红细胞膜是否会造成凝血反应,在未来的研究中还需要进一步的研究,为后续红细胞膜在

药物递送方面的发展奠定基础。最后,相比于传统普通合成纳米颗粒的制备,细胞膜包被仿生纳米载体的制备工艺复杂、再现性较差、技术要求高,在仿生纳米颗粒的规模化生产中,我们仍然需要进一步探究在细胞膜制备和包被过程中如何有效保证细胞膜结构的完整性和表面生物因子的功能活性等诸多关键性问题。

[参考文献]

- [1] 杨永宗,阮长耿,唐朝枢,等. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2009.
YANG Y Z, RUAN C G, TANG C S, et al. Basic and clinical features of atherosclerotic cardiovascular disease[M]. Beijing: Science Press, 2009.
- [2] 瞿凯,邱菊辉,王贵学. 血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志,

- 2020, 28(1): 1-6.
- QU K, QIU J H, WANG G X. Hemodynamic regulation of vascular endothelial cell barrier function and its relationship with atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(1): 1-6.
- [3] WANG T, BUTANY J. Pathogenesis of atherosclerosis[J]. Diagn Histopathol, 2017, 23(11): 473-478.
- [4] 王贵学, 邓小燕, 唐朝君. 血流动力学与动脉粥样硬化[J]. 力学与实践, 2003, 6: 14-20.
- WANG G X, DENG X Y, TANG C J. Hemodynamics and atherosclerosis[J]. Mechan Med, 2003, 6: 14-20.
- [5] 危当恒, 王贵学. 血流剪切应力与动脉粥样硬化[J]. 中南医学科学杂志, 2012, 40(3): 217-222.
- WEI D H, WANG G X. Blood flow shear stress and atherosclerosis[J]. Med Sci J Centr South China, 2012, 40(3): 217-222.
- [6] 王贵学. 切应力变化与动脉粥样硬化斑块的形成和破裂[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(8): 625-628.
- WANG G X. Changes in shear stress and atherosclerotic plaque formation and rupture[J]. Chin J Arterioscler, 2009, 17(8): 625-628.
- [7] 邱菊辉, 王贵学, 雷道希. 血流动力学与动脉粥样硬化斑块的稳定性及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(6): 495-497.
- QIU J H, WANG G X, LEI D X. Hemodynamics and atherosclerotic plaque stability and its mechanism[J]. Chin J Arterioscler, 2009, 17(6): 495-497.
- [8] 王贵学, 王瑾瑄. 动脉粥样硬化与血管支架介入治疗的力学生物学[M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2018: 625-657.
- WANG G X, WANG J X. Mechanical biology of atherosclerosis and stent interventional therapy[M]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University Press, 2018: 625-657.
- [9] 姜宗来. 力学生物学及其在心血管领域的研究[C]//第十届中国科协年会论文集. 郑州: 中国科学技术协会学会学术部, 2008: 1-4.
- JIANG Z L. Mechanobiology in cardiovascular area[C]//Proceedings of the 10th annual meeting of the Chinese association for science and technology. Zhengzhou: Academic Department of China Association for Science and Technology, 2008: 1-4.
- [10] 戴丽丽, 苏志桂, 张 灿. 纳米药物递送系统靶向动脉粥样硬化斑块的研究进展[J]. 药学研究, 2017, 36(8): 471-476.
- DAI L L, SU Z G, ZHANG C. Research progress of nano-drug delivery system targeting atherosclerotic plaque[J]. Pharm Research, 2017, 36(8): 471-476.
- [11] COLLINS R, REITH C, EMBERSON J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy[J]. Lancet, 2016, 388(159): 2532-2561.
- [12] HANSSON G K, LIBBY P, TABAS I. Inflammation and plaque vulnerability[J]. J Intern Med, 2015, 278(5): 483-493.
- [13] 张 宁, 陈 婧, 宋亚楠, 等. 纳米颗粒靶向策略在动脉粥样硬化诊断与治疗中的研究进展[J]. 中国临床医学, 2019, 26(1): 107-110.
- ZHANG N, CHEN J, SONG Y N, et al. Research progress of nanoparticle targeting strategy in diagnosis and treatment of atherosclerosis[J]. Chin J Clin Med, 2019, 26(1): 107-110.
- [14] THANUJA M Y, ANUPAMA C, RANGANATH S H. Bioengineered cellular and cell membrane-derived vehicles for actively targeted drug delivery: so near and yet so far[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 132: 57-80.
- [15] 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.
- [16] FANG R H, JIANG Y, FANG J C, et al. Cell membrane-derived nanomaterials for biomedical applications[J]. Biomaterials, 2017, 128: 69-83.
- [17] CHAMBERS E, MITRAGOTRI S. Prolonged circulation of large polymeric nanoparticles by non-covalent adsorption on erythrocytes[J]. J Control Release, 2004, 100(1): 111-119.
- [18] MA B, XU H, WANG Y, et al. Biomimetic-coated nanoplateform with lipid-specific imaging and ROS responsiveness for atherosclerosis-targeted theranostics[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(30): 35410-35421.
- [19] WANG Y, ZHANG K, QIN X, et al. Biomimetic nanotherapies: red blood cell based core-shell structured nanocomplexes for atherosclerosis management[J]. Adv Sci (Weinh), 2019, 6(12): 1900172.
- [20] ZHONG Y, QIN X, WANG Y, et al. "plug and play" functionalized erythrocyte nanoplateform for target atherosclerosis management[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(29): 33862-33873.
- [21] LIU S, ZHANG Y, LI M, et al. Enzyme-mediated nitric oxide production in vasoactive erythrocytemembrane-enclosed coacervate protocells[J]. Nat Chem, 2020, 12(12): 1165-1173.
- [22] MARUF A, WANG Y, LUO L, et al. Nanoerythrocyte membrane-enveloped ROS-responsive 5-aminolevulinic acid prodrug nanostructures with robust atheroprotection[J]. Part Part Syst Char, 2020, 37(5): 2000021.
- [23] DEHAINI D, WEI X, FANG R H, et al. Erythrocyte-platelet hybrid membrane coating for enhanced nanoparticle functionalization[J]. Adv Mater, 2017, 29(16): 1606209.
- [24] HU C J, 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.
- [25] TSONG T Y. Electroporation of cell membranes[J]. Biophys J, 1991, 60(2): 297-306.
- [26] LIZANO C, SANZ S, LUQUE J, et al. In vitro study of alcohol dehydrogenase and acetaldehyde dehydrogenase encapsulated into human erythrocytes by an electroporation procedure[J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1425(2): 328-336.
- [27] PHUA K K, BOCZKOWSKI D, DANNUL J, et al. Whole blood cells loaded with messenger RNA as an anti-tumor vaccine[J]. Adv Healthc Mater, 2014, 3(6): 837-842.
- [28] DONG Q, JIN W. Monitoring diclofenac sodium in single human erythrocytes introduced by electroporation using capillary zone electrophoresis with electrochemical detection[J]. Electrophoresis, 2001, 22(13): 2786-2792.
- [29] HE H, YE J, WANG Y, et al. Cell-penetrating peptides mediated encapsulation of protein therapeutics into intact red blood cells and its application[J]. J Control Release, 2014, 176(28): 123-132.
- [30] LI M, FANG H, LIU Q, et al. Red blood cell membrane-coated upconversion nanoparticles for pretargeted multimodality imaging of

- triple-negative breast cancer [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(7): 1802-1814.
- [31] TAN S, WU T, ZHANG D, et al. Cell or cell membrane-based drug delivery systems[J]. *Theranostics*, 2015, 5(8): 863-881.
- [32] MUZYKANTOV V R. 14 immunotargeting of catalase to the pulmonary vascular endothelium [J]. *Methods Mol Med*, 2000, 25: 241-254.
- [33] HAMIDI M, ZARRIN A, FOROOZESH M, et al. Applications of carrier erythrocytes in delivery of biopharmaceuticals[J]. *J Control Release*, 2007, 118(2): 145-160.
- [34] PIAO J G, WANG L, GAO F, et al. Erythrocyte membrane is an alternative coating to polyethylene glycol for prolonging the circulation lifetime of gold nanocages for photothermal therapy[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(10): 10414.
- [35] GAO W, HU C, FANG R H, et al. Surface functionalization of gold nanoparticles with red blood cell membranes[J]. *Adv Mater*, 2013, 25(26): 3549-3553.
- [36] TAN A, DE LA PEÑA H, SEIFALIAN A M. The application of exosomes as a nanoscale cancer vaccine[J]. *Int J Nanomedicine*, 2010, 5: 889-900.
- [37] BOTTERO D, GAILLARD M E, ERREA A, et al. Outer membrane vesicles derived from Bordetella parapertussis as an acellular vaccine against Bordetella parapertussis and Bordetella pertussis infection[J]. *Vaccine*, 2013, 31(45): 5262-5268.
- [38] GUJRATI V, KIM S, KIM S H, et al. Bioengineered bacterial outer membrane vesicles as cell-specific drug-delivery vehicles for cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(2): 1525-1537.
- [39] WOLFERS J, LOZIER A, RAPOSO G, et al. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming[J]. *Nat Med*, 2001, 7(3): 297-303.
- [40] BOSMAN G J, WERRE J M, WILLEKENS F L, et al. Erythrocyte ageing *in vivo* and *in vitro*: structural aspects and implications for transfusion[J]. *Transfus Med*, 2008, 18(6): 335-347.
- [41] RHO J, CHUNG J, IM H, et al. Magnetic nanosensor for detection and profiling of erythrocyte-derived microvesicles[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(12): 11227-11233.
- [42] SILVA A K, DI C R, PELLEGRINO T, et al. Cell-derived vesicles as a bioplatfrom for the encapsulation of theranostic nanomaterials [J]. *Nanoscale*, 2013, 5(23): 11374-11384.
- [43] GAILLARD M E, BOTTERO D, ERREA A, et al. Acellular pertussis vaccine based on outer membrane vesicles capable of conferring both long-lasting immunity and protection against different strain genotypes[J]. *Vaccine*, 2014, 32(8): 931-937.
- [44] 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.
- [45] WU G, WEI W, ZHANG J, et al. A self-driven bioinspired nanovehicle by leukocyte membrane-hitchhiking for early detection and treatment of atherosclerosis[J]. *Biomaterials*, 2020, 250: 119963.
- [46] GAO C, HUANG Q, LIU C, et al. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2622.
- [47] ZHUANG X, XIANG X, GRIZZLE W, et al. Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(10): 1769-1779.
- [48] JO S, KIM I, LEE W, et al. Highly sensitive and wide-range nanoplasmonic detection of fibrinogen using erythrocyte membrane-blanketed nanoparticles [J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 135: 216-223.
- [49] AL-NEDAWI K, MEEHAN B, KERBEL R S, et al. Endothelial expression of autocrine VEGF upon the uptake of tumor-derived microvesicles containing oncogenic EGFR[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(10): 3794-3799.
- [50] FAN Z, LI P Y, DENG J, et al. Cell membrane coating for reducing nanoparticle-induced inflammatory responses to scaffold constructs[J]. *Nano Res*, 2018, 11(10): 11.
- [51] ZHAO Y, LI A, JIANG L, et al. Hybrid membrane-coated biomimetic nanoparticles (HM@BNPs): a multifunctional nanomaterial for biomedical applications [J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22(8): 3149-3167.
- [52] 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): 10.
- [53] CHAN Y H, RAMJI D P. Atherosclerosis: pathogenesis and key cellular processes, current and emerging therapies, key challenges, and future research directions[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2419: 3-19.
- [54] BJÖRKEGREN J L M, LUSIS A J. Atherosclerosis: recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [55] SUN D, CHEN J, WANG Y, et al. Advances in refunctionalization of erythrocyte-based nanomedicine for enhancing cancer-targeted drug delivery[J]. *Theranostics*, 2019, 9(23): 6885-6900.

(此文编辑 许雪梅)