

## 细胞-纳米药物递送系统的研究进展

孙漩嵘\*, 张隆超, 施绮雯, 李汉兵, 赵航

(浙江工业大学, 长三角绿色制药协同创新中心, 浙江 杭州 310006)

**摘要:** 细胞-纳米药物递送系统作为一种新型的药物载体平台, 通过将细胞或细胞膜覆盖在纳米药物表面得到, 这种药物载体综合了纳米粒与细胞的特点。以细胞作为载体, 极大地提高了药物的生物相容性和靶向性, 降低了毒副作用, 并延长了药物在体内的循环时间。而且, 该载药系统还具有对肿瘤和炎症等病灶的主动趋向能力。因此其在药物转运、肿瘤放射治疗和疫苗制备等方面都有所应用。本文综述了以红细胞、单核巨噬细胞、肿瘤细胞及细菌细胞作为药物载体的最新进展。

**关键词:** 细胞-纳米药物递送系统; 细胞膜; 纳米粒; 红细胞; 单核巨噬细胞系统; 肿瘤细胞; 细菌

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 07-1110-07

## Advance in research on cell-derived nanomedicine delivery system

SUN Xuan-rong\*, ZHANG Long-chao, SHI Qi-wen, LI Han-bing, ZHAO Hang

(Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals,  
Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310006, China)

**Abstract:** Nanoparticles hold great potential in the improvement of the therapeutic activities of many drugs. Synthetic approaches are dominant in the conventional approach for nanoparticles design and engineering strategies. However, combination of synthetic nanoparticles with natural biomaterials have recently gained much attention. By taking inspiration from nature, cell-derived nanomedicine delivery system has been created, which is a biomimetic platform consisting of a nanoparticulate core coated with cell or cell membrane. Compared to the conventional drug delivery systems, this novel system combines the unique functionalities of cells and engineering versatility of synthetic nanomaterials for effective delivery of therapeutic agents. With existing of cell, nanomedicine has significantly improved the biocompatibility, accurate delivery and long half-life in circulation as well as reduced the toxicity and side effect of drugs. Moreover, the delivery system can interact with the incredibly complex biological systems that exist within the body, such as actively targeting the inflammatory sites and tumors. Hence, it can be applied to drug delivery, tumor radiotherapy, and vaccine preparation. The cell-derived nanomedicine delivery system emerging as a novel delivery strategy, have the potential to significantly advance the nanomedicine to improve the therapeutic efficacy. The recent research in characteristics, preparation and application of erythrocyte, mononuclear phagocyte, bacteria and tumor cell as nanomedicine delivery carrier are reviewed.

**Key words:** cell-derived nanomedicine delivery system; cell membrane; nanoparticle; erythrocyte; mononuclear phagocyte system; tumor cell; bacteria

收稿日期: 2017-03-16; 修回日期: 2017-04-13.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21506192); 浙江省自然科学基金资助项目 (LY16E030010).

\*通讯作者 Tel: 86-571-88871566, E-mail: sunxr@zjut.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0226

人们将高分子或天然材料制成粒径在 1~1000 nm 之间的纳米粒, 药物包载于纳米粒内部或修饰于纳米粒表面, 依靠纳米载体的理化性质, 达到靶向递药的目的, 这种微粒系统被称为纳米递送系统<sup>[1]</sup>。它在提高药物的靶向性和缓释性、延长药物半衰期和降低

药物毒副作用方面有着令人惊喜的效果<sup>[2]</sup>。纳米粒还可用配体如多肽、抗体和寡核苷酸适配子等进行修饰, 进一步提高其靶向性。但纳米粒易被机体免疫系统识别而清除, 而且稳定性、有效性和安全性也需进一步研究。此外, 在给纳米粒连接靶向配体时可能会对纳米粒载体的功能造成影响<sup>[3]</sup>。

人工制备的纳米粒在生物相容性和安全性等方面确实很难与一些天然物质相比, 但人工合成天然物质又会因其复杂的结构变得费时费力。为此, 人们创造性地将纳米递送系统与细胞或细胞膜结合, 构成细胞-纳米药物递送系统。它将纳米粒的可改造性与细胞的天然功能结合起来, 这就使该系统既拥有物理化学性质可随用途而进行调整的纳米粒, 又继承了细胞复杂的功能<sup>[4]</sup>。与普通的纳米递送系统相比, 细胞-纳米药物递送系统靶向性更强, 有的细胞还可以穿过血脑屏障等一些纳米粒难以穿过的障碍, 而且以细胞作为载体, 具有很好的生物相容性, 不易被机体识别, 其免疫原性显著降低, 提高药物的稳定性, 降低毒副作用<sup>[5]</sup>。目前研究人员主要对红细胞、单核巨噬细胞、肿瘤细胞和细菌作为载体进行研究, 本文综述了以上几种细胞作为药物载体的研究进展。

## 1 以红细胞为载体

红细胞是人体血液中数量最多的细胞, 成熟的红细胞无细胞核和细胞器。红细胞寿命为 120 天左右, 远高于其他的药物载体, 载体的寿命延长促使了药物半衰期的延长, 提高了药物的疗效。红细胞因其表面蛋白或多糖从而具有很好的生物相容性, 不易被机体网状内皮系统清除。因而将纳米粒与红细胞膜结合构成红细胞膜覆盖的纳米粒 (red blood cell membrane coated nanoparticle, RBC-NP), 这种微粒系统一方面可使药物在体内长时间循环, 另一方面在红细胞的保护下, 避免了被机体免疫系统吞噬和清除, 延长了药物半衰期, 此外红细胞还具有一定的靶向作用, 从而提高药物的靶向性, 同时纳米粒又可赋予药物可控释放的特点。

制备 RBC-NP 的方法多以低渗和物理挤压为主。首先从血液中纯化红细胞, 在低渗条件下使红细胞的内容物排出, 然后通过多孔膜被挤压成囊泡状红细胞小体, 然后再与纳米粒通过反复挤压形成 RBC-NP<sup>[6]</sup>。也可用低渗溶胀的方法将纳米粒导入红细胞中<sup>[7]</sup>。

碳水化合物是细胞膜的重要组成部分, 占其质量的 2%~5%<sup>[8]</sup>, 通常以糖蛋白或糖脂复合物的形式存在, 参与细胞一系列的信号传导活动, 尤其是特定

细胞的识别过程<sup>[9]</sup>, 因此红细胞膜表面的糖蛋白对实现红细胞的功能和稳定至关重要。电泳实验证明红细胞膜转移至纳米粒表面的同时, 红细胞表面蛋白也随之一起转移, 几乎没有损失, 因而 RBC-NP 会继承红细胞的一些特点。Hu 等<sup>[10]</sup>发现 RBC-NP 与普通的纳米粒相比在体内存在时间更久, 红细胞膜覆盖于金纳米粒上, 其体内循环时间是普通聚酯包裹的金纳米粒的 10 倍之多<sup>[11]</sup>, 表明 RBC-NP 可显著延长所包含纳米粒的体循环时间。CD47 是红细胞表面具有免疫逃逸功能的糖蛋白, 可使正常红细胞避免被机体免疫系统清除。实验证实 RBC-NP 表面的 CD47 密度与正常红细胞膜表面的密度差不多, 因此 RBC-NP 也可能具有免疫逃逸的能力<sup>[12]</sup>。Rao 等<sup>[13, 14]</sup>将红细胞膜覆盖在纳米粒的表面, 结果显示可有效降低网状内皮系统对纳米粒的摄取, 且纳米粒对机体并未表现出明显的毒副作用。

RBC-NP 继承了红细胞的部分功能, 尤其是在延长纳米粒的体循环时间、提高生物相容性方面具有很好的效果, 这两点对于药物递送系统非常重要, 因而 RBC-NP 具有成为药物载体的良好前景。将载有多柔比星 (doxorubicin, DOX) 的纳米粒导入红细胞内, 与裸药组相比延长了肿瘤小鼠的存活时间, 而且由于红细胞的覆盖及其所带来的良好的生物相容性, 小鼠未出现严重的药物不良反应<sup>[15]</sup>; 也有学者将红细胞膜覆盖于载药纳米粒表面, 在光照的作用下降解破坏红细胞膜, 以此达到药物的控制释放<sup>[16]</sup>; 在红细胞表面结合 iRGD, 一种具有肿瘤穿透功能的肽, 不但延长了药物的体内循环时间, 增加了药物在肿瘤的蓄积程度, 更使其具备深入肿瘤内部的能力, 提高了对肿瘤的疗效<sup>[17]</sup>。红细胞除作为药物载体外, 也可用于制备疫苗<sup>[18]</sup>。红细胞本身是疫苗的理想载体, 它可以保护疫苗免遭机体清除, 皮下注射后可有效地被抗原呈递细胞吞噬, 增强细胞毒性 T 细胞的免疫反应, 研究表明利用红细胞膜所制备的抗菌疫苗可使小鼠获得更强大的保护性免疫作用<sup>[19]</sup>。Guo 等<sup>[20]</sup>制备了红细胞膜包裹的抗黑色素瘤纳米疫苗系统, 对抗原递呈细胞的靶向性极强, 与普通的纳米疫苗相比, 在黑色素瘤的预防方面具有明显的优势。而且这种疫苗系统不用通过加热或化学手段除去疫苗毒性, 可极大地保持其免疫原性, 提高疫苗的效力<sup>[21]</sup>。

RBC-NP 的不足之处在于靶向性, 因为红细胞本身靶向性较差, 通常只会被肝和脾的吞噬细胞吞噬。若要使 RBC-NP 拥有对其他器官或组织的靶向能力,

通常的方法是赋予载体能与在该器官或组织大量表达的蛋白相结合的基团,如氨基和羧基等,但配合基团可能会影响膜表面的糖类和蛋白,对膜的生理功能产生影响。一种不影响膜功能的方法是先将脂质体与配合基团结合,再嵌入到膜表面,因为膜固有的流动性和双分子层的动态组成允许脂质体嵌入膜表面。例如叶酸与脂质体结合嵌入红细胞膜表面,不会对膜表面原有蛋白和糖类造成影响<sup>[22]</sup>。另有文献<sup>[23]</sup>报道使用一种具有双官能团的分子修饰红细胞膜使其具有结合生物活性分子的能力,同样也未对红细胞的原有功能造成影响。RBC-NP 靶向性的提高,将极大促进其传递药物的能力。

## 2 以单核-巨噬细胞为载体

单核-巨噬细胞系统 (mononuclear phagocyte system) 包括血液中的单核细胞和组织中固定或游走的巨噬细胞。单核-巨噬细胞均起源于骨髓干细胞,在骨髓中经前单核细胞分化发育为单核细胞,进入血液,随血流到全身各种组织,转变为巨噬细胞。单核巨噬细胞具有以下几个方面的优点: ① 可趋向某些病灶部位,对某些疾病具有靶向性,如趋向释放炎症因子的炎症灶<sup>[24]</sup>,趋向肿瘤的缺氧区域进而分化成为肿瘤相关的巨噬细胞<sup>[25]</sup>。② 穿过血脑屏障到达脑部炎症部位<sup>[26]</sup>,这是普通纳米药物难以实现的。③ 本身的吞噬能力很强,易于与药物结合,这些特点为单核-巨噬细胞成为药物载体提供了可能。但药物直接与单核巨噬细胞结合时有时会出现载药量过低、药物提前释放和药物活性被细胞影响等问题,因此先将药物与纳米载体结合制成纳米药物,再与单核巨噬细胞或细胞膜结合构成单核巨噬细胞-纳米药物递送系统,既可以减少药物在到达靶向器官前而提前释放,同时又很大程度地降低了药物对载体巨噬细胞的直接毒性<sup>[27]</sup>。

纳米药物的表面电荷及粒径、形状都可影响其被单核-巨噬细胞摄取。带电的纳米粒与中性纳米粒相比更易被巨噬细胞摄取,且对带正电的纳米粒摄取率更高<sup>[28]</sup>,但由于正电荷对细胞的毒性较大,限制了其应用。纳米颗粒的形状同样是影响单核巨噬细胞对其摄取程度的因素之一。最近有报道,长链状的纳米颗粒如丝状胶束 (filomicelles) 和纳米棒 (nanorods) 更容易躲避体内单核-巨噬细胞系统的识别,在体内循环时间更久。换句话说,圆形的纳米颗粒更容易被巨噬细胞内吞,导致在体内很快被清除<sup>[29,30]</sup>。此外,纳米粒的大小也对巨噬细胞的吞噬有

影响, Li 等<sup>[31]</sup>发现巨噬细胞对直径为 7 nm 的纳米棒的吞噬能力高于直径为 14 nm 的纳米棒。

载有抗癌药物的纳米粒要发挥其抗肿瘤疗效,必须完成递药系统在体内传递过程中的每个环节: 血液中的循环、肿瘤中的蓄积、肿瘤内的渗透、肿瘤细胞的内吞和在肿瘤靶向部位的精准释放。5 个环节,缺一不可<sup>[32]</sup>。但设计出能够完美完成这 5 个环节的纳米粒是非常复杂且困难,将纳米粒与单核-巨噬细胞结合,在巨噬细胞独特功能的作用下,可以帮助纳米粒完成以下几个环节,既可提高纳米药物的疗效,又避免了费时费力的设计工作。

血液中的循环: 纳米药物被单核-巨噬细胞吞噬或被其细胞膜所覆盖,可避免被机体免疫系统识别和清除,生物相容性和体内循环时间得到很大程度的提高<sup>[33]</sup>。

肿瘤中的蓄积: 肿瘤本身会释放一些趋化因子吸引血液中的单核细胞进入肿瘤内部,如趋化因子 (CCL2)、基质细胞衍生因子 (SDF-1 $\alpha$ ) 和基质金属蛋白酶 (MMP-2) 等。基于这种靶向性考虑,可将抗癌药物导入巨噬细胞,实现药物在肿瘤中的蓄积,对肿瘤进行治疗。抗癌药物 DOX 导入巨噬细胞,与载有 DOX 的纳米粒相比,对小鼠和人乳腺癌细胞的抑制能力更强<sup>[34,35]</sup>。另外单核巨噬细胞可穿过血脑屏障,载有纳米药物的巨噬细胞通过静脉注射后可穿过血脑屏障聚集于脑部<sup>[36]</sup>;也可在炎症因子的趋化作用下,携带药物穿过血脑屏障聚集于帕金森病等炎症疾病的病灶部位<sup>[37]</sup>。除转运药物外,还可利用单核巨噬细胞的靶向性转运其他功能性微粒,如核心为二氧化硅、外层有金膜包裹的纳米粒,它可以吸收近红外光线并将其转化为热能<sup>[38]</sup>, Xuan 等<sup>[33]</sup>将巨噬细胞膜通过物理挤压覆盖于这种纳米粒表面,静脉注射入小鼠体内,依靠巨噬细胞对肿瘤的趋向性聚集于肿瘤处,在光照作用下纳米粒产生热量杀死肿瘤细胞,使肿瘤生长得到有效抑制,甚至在 25 天后消失。巨噬细胞载有金-二氧化硅的纳米粒也用于神经胶质瘤的治疗,在体外和大鼠体内实验中取得了良好的效果,这为脑部肿瘤的治疗提供了新思路<sup>[39,40]</sup>。

肿瘤内的渗透: 肿瘤内部缺氧区域因其结构致密、缺乏血管,普通药物或纳米药物很难到达。单核细胞因其对肿瘤的趋向性可携带纳米药物进入肿瘤缺氧区域,实现对肿瘤内部的渗透。但纳米粒的存在会对单核细胞的肿瘤趋向性产生一定影响,这是由于单核细胞表面趋化因子受体和整合素的表达下调

以及迁移抑制因子表达上调所致<sup>[41]</sup>。使用  $\gamma$ -射线照射肿瘤, 会促使肿瘤细胞上调单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的表达, 该蛋白与 MCP-1 受体反应, 加强单核细胞趋向肿瘤的能力, 尤其是趋向肿瘤内部缺氧区域的能力,  $\gamma$  射线照射后单核细胞可达到肿瘤内部 150  $\mu\text{m}$  处, 这是纳米粒很难达到的 (肿瘤中缺氧区域至最近的血管的平均距离是 70~100  $\mu\text{m}$ )<sup>[42]</sup>。

### 3 以细菌为载体

纳米粒可携带蛋白、多肽及各种各样具有免疫原性的物质, 模拟细菌的成分从而激活免疫系统。模拟细菌病原体的关键部分可引起有效的抗菌免疫作用, 但在复制细菌免疫原性特征的同时, 很难保护纳米粒理化性质的可控性, 而这对于免疫调节是必不可少的。为解决这一难题, 可直接将细菌的细胞膜覆盖于纳米粒上应用于抗菌疫苗制备。细菌外膜是一种极具吸引力的免疫物质, 因为表面有大量的具有免疫原性的抗原, 可引起机体的保护性免疫反应来对抗其源细菌造成的感染。基于这种特点, 人们将细菌膜与物理化学性质可随着用途而调整的纳米粒结合构成细菌膜覆盖的纳米粒 (bacterial membrane-coated nanoparticle, BM-NP)<sup>[43]</sup>。Gao 等<sup>[44]</sup>以大肠杆菌为模型, 利用离心和物理挤压的方法将细菌外膜覆盖在直径为 30 nm 的纳米粒表面, 构成 BM-NP。膜的存在可保护金纳米粒, 提高其在生物缓冲溶液的稳定性, 而金纳米粒的存在使膜的大小均一, 利于其进入淋巴结。小鼠体内实验发现, BM-NP 无论是在活化树突状细胞, 还是刺激机体产生抗体以及引起 T 细胞反应来对抗大肠杆菌感染的的能力都明显优于单一的细菌外膜。虽然这种疫苗系统在应对细菌感染方面表现出令人欣喜的结果, 但如今此研究尚处于初始阶段, 对这种疫苗系统还需更深层的探索, 尤其是能否解决其安全性这一重大难题, 将会使细菌膜-纳米粒疫苗系统获得突破性进展。

### 4 以肿瘤细胞为载体

目前, 大部分肿瘤靶向分子如寡核苷酸适配子和多肽等都是通过识别肿瘤细胞表面过量表达的抗原进而识别肿瘤细胞, 基于配体-受体之间的相互作用实现对肿瘤细胞的靶向性<sup>[45, 46]</sup>, 但是肿瘤细胞所具有的同型细胞间的黏附现象却鲜有研究。肿瘤细胞表面因表达同型细胞黏附因子, 如癌胚抗原和半乳糖凝集素等, 会促使同型肿瘤细胞之间的相互聚合, 而且肿瘤细胞本身免疫原性较弱, 不易被机体清除。

将肿瘤细胞的这些特性赋予载药纳米粒, 可使其成为高效而又安全的抗癌手段, 同时又免去了设计肿瘤细胞表面抗原受体这种费时费力的工作。因此, 以肿瘤细胞为抗癌药物载体吸引了越来越多的关注。

将肿瘤细胞置于低渗环境中使其内容物排出, 经过离心得到肿瘤细胞膜。肿瘤细胞膜与纳米粒通过挤压形成肿瘤细胞膜覆盖的纳米粒 (cancer cell membrane-coated nanoparticle, CCNP)。纳米粒与肿瘤细胞膜结合可相互受益, 载有药物的纳米粒在生理环境中不稳定的状态在细胞膜覆盖后得到改善, 而没有内含物的不稳定的细胞膜有了纳米粒的支持后稳定性得到很大提高<sup>[47]</sup>。Fang 等<sup>[48]</sup>用 MDA-MB-435 肿瘤细胞膜制得 CCNP, 将 CCNP、RBC-NP 和 NP 分别与 MDA-MB-435 肿瘤细胞共同培养, 流式细胞仪分析显示 MDA-MB-435 细胞摄取 CCNP 的量分别是摄取 RBC-NP 和 NP 的 40 倍和 20 倍, 表明同型的肿瘤细胞可通过膜表面的黏附因子实现细胞间的相互聚合和吞噬。基于肿瘤同型细胞间可相互聚集这一特点, Zhu 等<sup>[49]</sup>发现用肿瘤细胞膜包裹的载药纳米粒可以很好地识别同型肿瘤细胞, 而且具有良好的免疫逃避能力, 这种识别能力可以使载药纳米粒靶向并杀死肿瘤细胞, 更加令人惊喜的是, 这种递药系统还对转移性肿瘤有强大的抑制效果<sup>[50]</sup>。也可利用肿瘤细胞膜将一些功能性纳米粒携带至肿瘤病灶, 对肿瘤进行监测、诊断和治疗。例如可增频的纳米粒聚集于肿瘤处可成像显示体内肿瘤<sup>[51]</sup>; 载有吲哚菁绿的纳米粒, 在病灶处既可对肿瘤进行实时监测, 又可吸收光能产热, 杀死肿瘤细胞<sup>[52]</sup>; 另外热响应的载药纳米粒被肿瘤细胞膜携带至肿瘤病灶, 在光辐射的作用下释放药物, 可实现药物的精确可控释放<sup>[53]</sup>, 依赖氧分子的光敏治疗剂因肿瘤细胞膜的存在也可靶向肿瘤组织, 有效杀死缺氧的肿瘤细胞<sup>[54]</sup>。良好的稳定性和免疫逃逸能力及对肿瘤的高靶向性, 使得这种递药系统具有精确肿瘤治疗和降低机体不良反应的巨大潜力。

### 5 展望

细胞-纳米药物递送系统将人工合成的纳米粒与细胞本身结合起来, 兼有两者的优势。纳米粒本身可根据用途的不同自主设计, 细胞或细胞膜的存在又使该系统继承了细胞部分独特的功能, 因而赋予了这种递药系统良好的生物相容性及靶向能力。近年来, 虽然以细胞-纳米药物递送系统为基础的医疗技术在临床研究和商业化方面取得了一些成果<sup>[55]</sup>, 如

地塞米松以红细胞为载体治疗溃疡性结肠炎已完成临床 II 期试验; 载有 L-天门冬酰胺酶的红细胞治疗急性淋巴细胞白血病正在进行临床 III 期试验。但细胞-纳米递送系统仍然处于发展初期, 面临诸多问题。与传统药物载体相比, 细胞或细胞膜载体源于生物体, 不同来源的载体本身具有较大的差异性, 其稳定性与到达病理组织后释放药物的关系有待解决, 其体内安全性仍然有待探索, 尚无法满足临床应用的要求。同时, 在制备过程中提取细胞或细胞膜生产成本较高, 缺少统一控制标准, 大规模制备实现产业化仍有很大困难。另一方面, 与蛋白质多肽和抗体等不同, 细胞-纳米药物递送系统在生产和治疗应用还在发展的起步阶段, 相关管理法规和规范还在建立和完善中。随着研究人员继续探究, 更多类型的细胞来源和纳米粒有望应用于细胞-纳米药物递送系统, 其细胞纯化、安全性和稳定性将会进一步提高, 规模化制备流程更加简化, 以更好地适应临床需要。相信未来细胞-纳米递送系统将在药物安全、高效转运及精确治疗方面开辟一条崭新的道路。

## References

- [1] Gao HL, Jiang XG. The progress of novel drug delivery systems [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2017, 52: 181–188.
- [2] Luk BT, Zhang L. Current advances in polymer-based nanotheranostics for cancer treatment and diagnosis [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2014, 6: 21859–21873.
- [3] Cheng Z, Al Zaki A, Hui JZ, et al. Multifunctional nanoparticles: cost versus benefit of adding targeting and imaging capabilities [J]. Science, 2012, 338: 903–910.
- [4] Kroll AV, Fang RH, Zhang L. Biointerfacing and applications of cell membrane-coated nanoparticles [J]. Bioconjugate Chem, 2017, 28: 23–32.
- [5] Luk BT, Zhang L. Cell membrane-camouflaged nanoparticles for drug delivery [J]. J Control Release, 2015, 220: 600–607.
- [6] Désilets J, Lejeune A, Mercer J, et al. Nanoerythrocytes, a new derivative of erythrocyte ghost: IV. fate of reinjected nanoerythrocytes [J]. Anticancer Res, 2001, 21: 1741–1747.
- [7] Harisa GI, Badran MM, Alqahtani SA, et al. Pravastatin chitosan nanogels-loaded erythrocytes as a new delivery strategy for targeting liver cancer [J]. Saudi Pharm J, 2016, 24: 74–81.
- [8] Shan Y, Wang H. The structure and function of cell membranes examined by atomic force microscopy and single-molecule force spectroscopy [J]. Chem Soc Rev, 2015, 44: 3617–3638.
- [9] Fang RH, Jiang Y, Fang JC, et al. Cell membrane-derived nanomaterials for biomedical applications [J]. Biomaterials, 2017, 128: 69–83.
- [10] Hu CM, Zhang L, Aryal S, et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108: 10980–10985.
- [11] Piao J, 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: 10414–10425.
- [12] Hu CM, Fang RH, Luk BT, et al. 'Marker-of-self' functionalization of nanoscale particles through a top-down cellular membrane coating approach [J]. Nanoscale, 2013, 5: 2664–2668.
- [13] Rao L, Xu JH, Cai B, et al. Synthetic nanoparticles camouflaged with biomimetic erythrocyte membranes for reduced reticuloendothelial system uptake [J]. Nanotechnology, 2016, 27: 085106.
- [14] Rao L, Bu LL, Xu JH, et al. Red blood cell membrane as a biomimetic nanocoating for prolonged circulation time and reduced accelerated blood clearance [J]. Small, 2015, 11: 6225–6236.
- [15] Luk BT, Fang RH, Hu CM, et al. Safe and immunocompatible nanocarriers cloaked in RBC membranes for drug delivery to treat solid tumors [J]. Theranostics, 2016, 6: 1004–1011.
- [16] Rao L, Meng Q, Huang Q, et al. Photocatalytic degradation of cell membrane coatings for controlled drug release [J]. Adv Healthc Mater, 2016, 5: 1420–1427.
- [17] Su J, Sun H, Meng Q, et al. Long circulation red-blood-cell-mimetic nanoparticles with peptide-enhanced tumor penetration for simultaneously inhibiting growth and lung metastasis of breast cancer [J]. Adv Funct Mater, 2016, 26: 1243–1252.
- [18] Gao W, Zhang L. Engineering red-blood-cell-membrane-coated nanoparticles for broad biomedical applications [J]. Aiche J, 2015, 61: 738–746.
- [19] Wang F, Fang RH, Luk BT, et al. Nanoparticle-based anti-virulence vaccine for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection [J]. Adv Funct Mater, 2016, 26: 1628–1635.
- [20] Guo Y, Wang D, Song Q, et al. Erythrocyte membrane-enveloped polymeric nanoparticles as nanovaccine for induc-

- tion of antitumor immunity against melanoma [J]. ACS Nano, 2015, 9: 6918–6933.
- [21] Hu CJ, Fang RH, Luk BT, et al. Nanoparticle-detained toxins for safe and effective vaccination [J]. Nat Nanotechnol, 2013, 8: 933–938.
- [22] Fang RH, Hu CM, Chen KN, et al. Lipid-insertion enables targeting functionalization of erythrocyte membrane-cloaked nanoparticles [J]. Nanoscale, 2013, 5: 8884–8888.
- [23] Zhou H, Fan Z, Lemons PK, et al. A facile approach to functionalize cell membrane-coated nanoparticles [J]. Theranostics, 2016, 6: 1012–1022.
- [24] Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11: 762–774.
- [25] Franklin RA, Liao W, Sarkar A, et al. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages [J]. Science, 2014, 344: 921–925.
- [26] Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity [J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5: 953–964.
- [27] Batrakova EV, Gendelman HE, Kabanov AV. Cell-mediated drug delivery [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2011, 8: 415–433.
- [28] Miller CR, Bondurant B, McLean SD, et al. Liposome-cell interactions *in vitro*: effect of liposome surface charge on the binding and endocytosis of conventional and sterically stabilized liposomes [J]. Biochemistry, 1998, 37: 12875–12883.
- [29] Christian DA, Cai S, Garbuzenko OB, et al. Flexible filaments for *in vivo* imaging and delivery: persistent circulation of filomicelles opens the dosage window for sustained tumor shrinkage [J]. Mol Pharmaceutics, 2009, 6: 1343–1352.
- [30] Zhou Z, Ma X, Jin E, et al. Linear-dendritic drug conjugates forming long-circulating nanorods for cancer-drug delivery [J]. Biomaterials, 2013, 34: 5722–5735.
- [31] Li Z, Huang H, Tang S, et al. Small gold nanorods laden macrophages for enhanced tumor coverage in photothermal therapy [J]. Biomaterials, 2016, 74: 144–154.
- [32] Sun Q, Sun X, Ma X, et al. Integration of nanoassembly functions for an effective delivery cascade for cancer drugs [J]. Adv Mater, 2014, 26: 7615–7621.
- [33] Xuan M, Shao J, Dai L, et al. Macrophage cell membrane camouflaged Au nanoshells for *in vivo* prolonged circulation life and enhanced cancer photothermal therapy [J]. Acs Appl Mater Interfaces, 2016, 8: 9610–9618.
- [34] Fu J, Wang D, Mei D, et al. Macrophage mediated biometric delivery system for the treatment of lung metastasis of breast cancer [J]. J Control Release, 2015, 204: 11–19.
- [35] Krishnamurthy S, Gnanasammandhan MK, Xie C, et al. Monocyte cell membrane-derived nanoghosts for targeted cancer therapy [J]. Nanoscale, 2016, 8: 6981–6985.
- [36] Tao Y, Ning M, Dou H. A novel therapeutic system for malignant glioma: nanoformulation, pharmacokinetic, and anticancer properties of cell-nano-drug delivery [J]. Nanomedicine, 2013, 9: 222–232.
- [37] Brynskikh AM, Zhao Y, Mosley RL, et al. Macrophage delivery of therapeutic nanozymes in a murine model of parkinson's disease [J]. Nanomedicine, 2010, 5: 379–396.
- [38] Loo C, Lin A, Hirsch L, et al. Nanoshell-enabled photonics-based imaging and therapy of cancer [J]. Technol Cancer Res Treat, 2004, 3: 33–40.
- [39] Madsen SJ, Baek SK, Makkouk AR, et al. Macrophages as cell-based delivery systems for nanoshells in photothermal therapy [J]. Ann Biomed Eng, 2012, 40: 507–515.
- [40] Madsen SJ, Christie C, Hong SJ, et al. Nanoparticle-loaded macrophage-mediated photothermal therapy: potential for glioma treatment [J]. Lasers Med Sci, 2015, 30: 1357–1365.
- [41] Thomas V, Halloran BA, Ambalavanan N, et al. *In vitro* studies on the effect of particle size on macrophage responses to nanodiamond wear debris [J]. Acta Biomater, 2012, 8: 1939–1947.
- [42] Nalla AK, Gogineni VR, Gupta R, et al. Suppression of uPA and uPAR blocks radiation-induced MCP-1 mediated recruitment of endothelial cells in meningioma [J]. Cell Signal, 2011, 23: 1299–1310.
- [43] Angsantikul P, Thamphiwatana S, Gao W, et al. Cell membrane-coated nanoparticles as an emerging antibacterial vaccine platform [J]. Vaccines, 2015, 3: 814–828.
- [44] Gao W, Fang RH, Thamphiwatana S, et al. Modulating antibacterial immunity *via* bacterial membrane-coated nanoparticles [J]. Nano Lett, 2015, 15: 1403–1409.
- [45] Petros RA, Desimone JM. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9: 615–627.
- [46] Ruoslahti E, Bhatia SN, Sailor MJ. Targeting of drugs and nanoparticles to tumors [J]. J Cell Biol, 2010, 188: 759–768.
- [47] Gao W, Zhang L. Coating nanoparticles with cell membranes for targeted drug delivery [J]. J Drug Target, 2015, 23: 619–626.
- [48] Fang RH, Hu CJ, Luk BT, et al. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery [J]. Nano Lett, 2014, 14: 2181–2188.
- [49] Zhu J, Zheng D, Zhang M, et al. Preferential cancer cell self-

- recognition and tumor self-targeting by coating nanoparticles with homotypic cancer cell membranes [J]. *Nano Lett*, 2016, 16: 5895–5901.
- [50] Sun H, Su J, Meng Q, et al. Cancer-cell-biomimetic nanoparticles for targeted therapy of homotypic tumors [J]. *Adv Mater*, 2016, 28: 9581–9588.
- [51] Rao L, Bu L, Cai B, et al. Cancer cell membrane-coated upconversion nanoprobe for highly specific tumor imaging [J]. *Adv Mater*, 2016, 28: 3460–3466.
- [52] Chen Z, Zhao P, Luo Z, et al. Cancer cell membrane-biomimetic nanoparticles for homologous-targeting dual-modal imaging and photothermal therapy [J]. *ACS Nano*, 2016, 10: 10049–10057.
- [53] Sun H, Su J, Meng Q, et al. Cancer cell membrane-coated gold nanocages with hyperthermia-triggered drug release and homotypic target inhibit growth and metastasis of breast cancer [J]. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1604300.
- [54] Cheng H, Zhu J, Li S, et al. An O<sub>2</sub> self-sufficient biomimetic nanoplate-form for highly specific and efficient photodynamic therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2016, 26: 7847–7860.
- [55] Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic [J]. *Bioeng Translat Med*, 2016, 1: 10–29.