

## 癌细胞膜仿生载体在肿瘤治疗中的研究进展

宋鑫<sup>1,2,3</sup>, 许波华<sup>2</sup>, 王舒哲<sup>2</sup>, 陶巧玉<sup>1,2,3</sup>, 付莉莉<sup>1,2,3</sup>, 孙璐瑶<sup>1,2,3</sup>, 邱云良<sup>4</sup>

(1 安徽中医药大学药学院, 合肥 230013; 2 益诺思生物技术南通有限公司, 南通 226133;

3 南通市海门长三角药物高等研究院, 南通 226133; 4 中国医药工业研究总院,

上海益诺思生物技术有限公司, 上海 201203)

**[摘要]** 肿瘤治疗一直都是研究的重点, 由于肿瘤细胞的多变性、肿瘤微环境的复杂性等因素, 造成了肿瘤的多药耐药性、药物的递送效率降低等问题。近年来, 仿生载体受到越来越多的关注, 其中癌细胞膜 (cancer cell membrane, CCM) 是一种具有同源靶向性、免疫逃逸、可穿透生物屏障等特点的新型纳米载体, 以 CCM 作为仿生载体包裹不同类型纳米粒子 (nanoparticles, NPs) 可实现有效的肿瘤靶向, 在肿瘤治疗中具有一定的优势。本综述介绍了 CCM 仿生载体, 简述了 CCM 包裹 NPs 的制备过程, 总结了 CCM 在肿瘤药物递送和肿瘤疫苗中的研究, 讨论了 CCM 未来的发展前景。

**[关键词]** 仿生载体; 癌细胞膜; 纳米粒子; 药物递送; 肿瘤疫苗

**[中图分类号]** R945 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)23-2403-08

## Research progress of biomimetic carrier of cancer cell membrane in tumor therapy

SONG Xin<sup>1,2,3</sup>, XU Bo-hua<sup>2</sup>, WANG Shu-zhe<sup>2</sup>, TAO Qiao-yu<sup>1,2,3</sup>, FU Li-li<sup>1,2,3</sup>, SUN Lu-yao<sup>1,2,3</sup>, QIU Yun-liang<sup>4</sup>

(1 School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230013, China; 2 InnoStar Bio-tech

Nantong Co., Ltd., Nantong 226133, China; 3 China Yangtze Delta Drug Advanced Research Institute,

Nantong 226133, China; 4 China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai InnorStar Biotech

Co., Ltd., Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** Tumor therapy has always been the focus of study. Due to the variability of tumor cells, the complexity of the tumor microenvironment and other factors, the problems such as multidrug resistance of tumors, reduced drug delivery efficiency are obtained. In recent years, increasing attention has been paid to biomimetic vectors, in which cancer cell membrane (CCM) is a new type of nano-carrier with the characteristics of homologous targeting, immune escape and penetrating biological barrier. Using CCM as a bionic carrier to coat different types of nanoparticles (NPs) can achieve effective tumor targeting and advantages in tumor therapy. This review introduces the biomimetic vector of CCM, briefly describes the preparation process of NPs coated with CCM, summarizes the research of CCM in tumor drug delivery and tumor vaccine, and discusses the future development prospects of CCM.

**[Key words]** biomimetic carriers; cancer cell membranes; nanoparticles; drug delivery; tumor vaccine

各种肿瘤威胁着人类健康, 对于肿瘤的治疗手段包括手术、放射疗法、化学疗法、免疫治疗等。临

床上运用大量化学药物对患者进行肿瘤治疗, 但因多变性的肿瘤细胞、不同的生物屏障、复杂的肿瘤微

**[基金项目]** 江苏省新药一站式高效非临床评价公共服务平台建设 (BM2021002)

**[作者简介]** 宋鑫, 女, 硕士研究生, 主要从事药动力学研究。E-mail: xsong.hm@simmm.ac.cn。

**[通讯作者]** 邱云良, 男, 硕士生导师, 主要从事药物毒理学与药物临床前安全性评价研究。E-mail: ylqiu@innostar.cn。

环境等因素影响,导致了药物在人体内的生物利用度差、递送效率低等问题,从而降低了药物的疗效<sup>[1-2]</sup>。各类载体的出现能在一定程度上改善这些问题,近年来纳米载体因其具有的肿瘤特异性给药、生物相容性高、药物不良反应少等优点,广泛应用于癌症的治疗<sup>[3-4]</sup>。

近年来仿生载体受到越来越多的关注,它是一种以“模仿自然”为理念的新型纳米生物载体,可避开巨噬细胞摄取、系统清除等免疫系统障碍,高度选择性地靶向肿瘤,杀伤肿瘤细胞,实现有效地肿瘤治疗<sup>[4-6]</sup>,其中细胞膜衍生的仿生纳米载体运用较多,细胞膜由脂类、蛋白质、碳水化合物组成,脂类主要负责细胞膜的完整性,蛋白质和碳水化合物负责细胞之间的对接。基于细胞膜的仿生纳米载体有红细胞膜、白细胞、血小板等,与血细胞相比,癌细胞可以逃避免疫监视并靶向同源细胞,因为其表面有特定的蛋白质和受体,对于肿瘤治疗具有一定的优势<sup>[7]</sup>。本文介绍了 CCM 仿生纳米载体制备过程以及在肿瘤药物递送、肿瘤疫苗中的研究。

## 1 CCM 仿生载体

癌细胞可无限增殖,通过体外培养的方法获得,简单易得,经 CCM 包裹的纳米粒子(NPs)具有免疫逃逸、血液循环时间长、同型靶向等特点<sup>[8]</sup>,CCM 从癌细胞中分离、提取,携带着肿瘤转移、侵袭等各阶段细胞黏附分子,如钙黏蛋白、整合素、选择素和免疫球蛋白等<sup>[7,9]</sup>。此外,通过 CCM 包裹化疗药物还可克服肿瘤的多药耐药性(multidrug resistance, MDR),Gao 等<sup>[10]</sup>开发了一种 CCM 修饰的仿生纳米靶向药物用于克服食管癌的 MDR,通过溶剂蒸发法制备了与阿霉素(doxorubicin, DOX)和姜黄素(curcumin, Cur)共同负载的可降解聚乳酸-乙醇酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]NPs,然后通过膜挤压法将 TE10 细胞膜和二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(distearoyl phosphatidylethanolamine-polyethylene glycol, DSPE-PEG)涂覆在 PLGA NPs 上,制备出 PEG-TE10@PLGA@DOX-Cur NPs(PMPNs),有效地抑制了 DOX 耐药食管癌的生长。因此,CCM 包裹 NPs 在肿瘤治疗中具有较大优势。

在各类肿瘤免疫治疗策略中,肿瘤疫苗具有成本相对较低、不良反应少等特点。通常纳米疫苗是由抗原、佐剂和载体组成。在肿瘤免疫治疗中,细胞毒性 T 淋巴细胞通过结合 CCM 上的受体从而识别肿瘤细胞,因此,CCM 可作为肿瘤特异性抗原进行

肿瘤疫苗的开发<sup>[11-12]</sup>。Yang 等<sup>[13]</sup>提出了一种通过甘露糖修饰的 CCM 包裹免疫佐剂 NPs 构建肿瘤疫苗的策略,将 Toll 样受体 7 激动剂咪喹莫特(imiquimod, R837)负载于聚 D,L-丙交酯-乙交酯共聚物 NPs 中。研究表明,这种纳米疫苗不仅能作为抗肿瘤细胞攻击的预防疫苗,还可与抗程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)检查点阻断疗法联合作为治疗性疫苗。

## 2 CCM 包被 NPs 的制备

**2.1 CCM 的提取** CCM 的提取是将 CCM 与膜内物质的分离过程,首先在低渗溶液条件下进行细胞的裂解,未破碎的细胞和细胞核在低速离心下沉淀,上清液中含有质膜、胞质溶胶和其他细胞器,再结合质膜与其他细胞派系之间的密度差异,使用差速离心的方法进行质膜分离,最后得到 CCM<sup>[14]</sup>。唐芮等<sup>[15]</sup>先收集小鼠乳腺癌细胞悬液,通过离心后取上清液,加入含有膜蛋白提取剂和苯甲基磺酰氟的低渗裂解缓冲液,15 min 冰浴,3 次的反复冻融后,经差速离心等操作提取 CCM。

**2.2 CCM 与 NPs 的融合** CCM 与 NPs 融合的方法大致可分为 2 种:第 1 种方法是物理挤压法,将 CCM 与核心 NPs 按一定比例混合后,混合物通过挤出机中心的聚碳酸酯多孔膜挤出,物理挤压产生的机械力可破坏 CCM 的结构,使 CCM 能包裹在 NPs 周围,促进 CCM 与 NPs 的融合<sup>[14]</sup>,CCM 的制备如图 1 所示。Feng 等<sup>[16]</sup>通过此方法制备了人宫颈癌细胞膜氮化硼纳米球(HeLa cell membrane boron nitride nanospheres, HM-BNs),将宫颈癌细胞膜悬浮液和氮化硼纳米球溶液以 1:1 的体积比混合,将混合物加入微型挤出机中进行挤出,在每次挤压 30 个循环后,将 HM-BNs 以  $13\ 500\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  的速度离心 12 min,最后通过冷冻干燥收集 HM-BNs。第 2 种方法是超声法,超声产生的破断力可使 CCM 在 NPs 上自发重塑,以更少的原料损耗对 NPs 进行包裹<sup>[5]</sup>。张刘源等<sup>[17]</sup>将包载 DOX 的乳糖(lactose)阿霉素纳米胶束(lac-DOX/DOX)与小鼠乳腺癌细胞 4T1 的细胞膜按 1:1 的质量比混合后,水浴超声 20 min,离心后得沉淀 lac-DOX/DOX@4T1m。物理挤压法、超声法均会造成人力与时间的浪费,且不同批次生产的 NPs 的性能也存在较大差异,因此,微流控平台成为了一种制备细胞膜包裹 NPs 的有力方法<sup>[18]</sup>。Liu 等<sup>[19]</sup>使用微流控-超声方法,通过声学脉冲和流体力学混合的综合作用,一步式微流控合成外泌体

膜、CCM 和脂质包被的 PLGA NPs,通过此方法制造

仿生 NPs 具有更好的生物相容性和靶向功效。

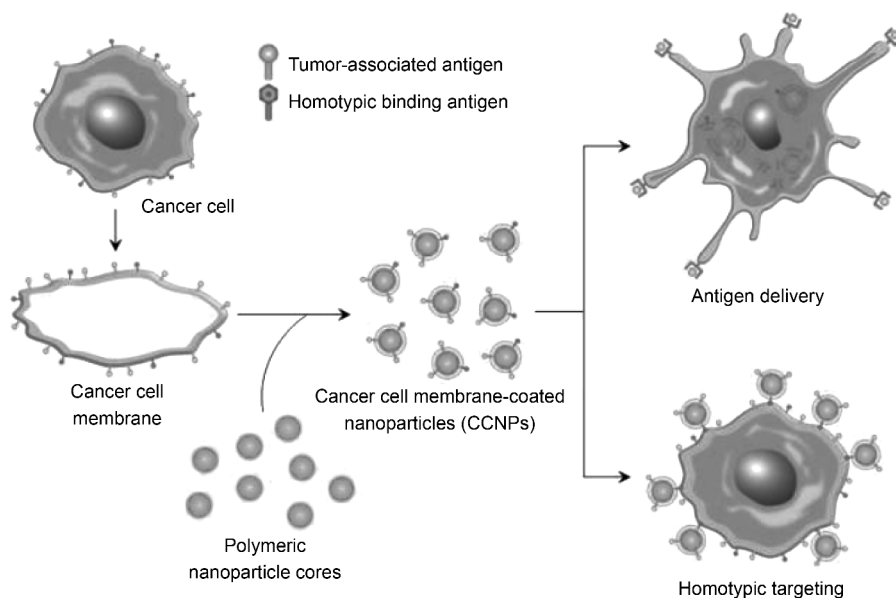


图1 CCM 包被的纳米颗粒<sup>[20]</sup>

### 3 CCM 在肿瘤药物递送中的研究

**3.1 胶质瘤 (glioblastomas, GBM)** GBM 是一种源于神经胶质细胞的颅内肿瘤,目前临床用药尚未显示出完全根除 GBM 的能力,主要的限制因素在于血脑屏障 (blood brain barrier, BBB)、免疫抑制、高度异质的肿瘤微环境等<sup>[9,21]</sup>。近年来有研究表明,通过 CCM 包被药物的纳米递送系统可透过 BBB,对 GBM 进行靶向治疗(见表 1)。Ren 等<sup>[22]</sup>开发了一种多功能仿生纳米平台,将石墨烯量子点 (graphene quantum dots, GQDs) 和 DOX 封装在同型的 CCM 中,用于 GBM 的靶向治疗。GQDs 作为光热治疗

剂,具有稳定荧光和优异光热转换特性,CCM 除了可保护 DOX 不渗漏之外,其表面的黏附因子可赋予 NPs 同型肿瘤自我识别的能力,增强了肿瘤细胞的摄取,同时近红外激光照射引起的高温,有助于 DOX 的释放,减少正常组织的不良反应。研究表明,GQDs/DOX@CCM 可以在体外主动靶向 BV2 小鼠小胶质细胞,从而具有更高的细胞摄取,还通过化学光热处理增强了对癌细胞的杀伤效率,GQDs/DOX@CCM 这种仿生纳米平台为肿瘤的精准治疗提供了相应的组合策略参考。

表1 近3年GBM细胞膜包裹NPs的研究

CCM 来源	所包裹 NPs	加工工艺	应用	年份	参考文献
C6 大鼠胶质母细胞瘤细胞	聚乙烯亚胺 (polyethylenimine, PEI25k)/质粒 DNA (plasmid DNA, pDNA) NPs	超声法	与 PEI25k/DNA 复合物相比,PEI25k/pDNA/CM NPs 在体外和体内的毒性更低,与 PEI25k/单纯疱疹病毒胸苷激酶质粒 (herpes simplex virus thymidine kinase plasmid, pHSVtk) 复合物相比,PEI25k/pHSVtk/CM NPs 诱导了更高的 HSVtk 基因的表达	2021	[23]
C6 GBM 细胞	10-羟基喜树碱纳米悬浮液 (10-hydroxycamptothecin nanosuspension, HCPT-NS)	超声法	DiR 染料-HCPT-NS/CCM 组的肿瘤组织的 DiR 荧光强度比 DiR-HCPT-NS 组高出 2.0 倍,与生理盐水组、HCPT 组和 HCPT-NS 组相比,HCPT-NS/CCM 组小鼠的中位生存时间明显延长 (35.5 d)	2021	[24]

CCM 来源	所包裹 NPs	加工工艺	应用	年份	参考文献
C6 GBM 细胞	多西他赛 (docetaxel DTX) 纳米悬浮液	超声法	给予混合膜包裹的 DTX 纳米悬浮液 (hybrid membrane-coated DTX nanosuspensions, DNS-[C6&DC]m) 的小鼠生存时间为 65 d, 明显长于游离 DTX (37 d), DNS (42 d), 并且具有相对较低的体重下降率	2021	[25]
BV2 小鼠小胶质细胞	GQDs/DOX	挤压法	GQDs/DOX@CCM 在 33 °C ~ 36 °C 左右, 7 d 内是稳定的, 在源 BV2 细胞中的平均荧光强度是异型细胞人乳腺癌细胞 MCF-7 的 2.0 ~ 2.3 倍, 可进行有效靶向药物递送和协同化学-光热治疗 GBM	2022	[22]

**3.2 乳腺癌** 乳腺癌是全球最常见的肿瘤<sup>[26]</sup>, 目前化疗是治疗乳腺癌最有效的方法。但部分化疗药物具有严重的不良反应且临床上缺乏有效的靶向治疗<sup>[27]</sup>, 因此, 可通过构建纳米药物递送系统进行靶向, 经表面修饰后, 达到减少不良反应、增加肿瘤部位药物蓄积的目的 (见表 2)。Han 等<sup>[28]</sup> 构建了一种包被 CCM 的仿生纳米微球给药系统, 由两部分构成, 一部分是载有 PTX 的聚乳酸 [poly (lactic acid), PLA] 纳米粒子 [paclitaxel-loaded poly (lactic acid) nanoparticles, PPNs] 核心, 另一部分是 4T1 小鼠乳腺癌细胞膜仿生壳, 此拟生物平台称为 CPPNs, 研究表明, CPPNs 对 4T1 细胞表现出良好的体外抗肿瘤功效, 同时通过包被的 CCM 的同源靶向能力可有效地在肿瘤组织中积累。CPPNs 可有效地抑制原位 4T1 乳腺癌小鼠体内肿瘤细胞的生长且生物安全性

较好。除了在 NPs 表面修饰 CCM 之外, 使用免疫细胞与癌细胞的杂化膜对 NPs 进行包裹, 通过杂化膜发挥 2 种细胞各自的优势以进一步提升纳米粒子的靶向能力。Gong 等<sup>[29]</sup> 将吞噬细胞与乳腺癌细胞衍生的杂化膜包裹 DOX, 首先通过挤压和离心的方法提取巨噬细胞 RAW264.7 与 4T1 乳腺癌细胞备用, 然后将 RAW264.7 细胞膜添加至 4T1 细胞膜中, 并经超声处理得到杂化膜 RAW-4T1, 再使用 RAW-4T1 包裹核心 DOX-聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [doxorubicin-poly (lactic-co-glycolic acid), DPLGA] 上, 得到 DPLGA@ [RAW-4T1] NPs, 研究表明, DPLGA@ [RAW-4T1] NPs 在 4T1-luc 肿瘤模型小鼠体内显示出低全身毒性, 未检测出明显的心肌损伤, 生存期延长。4T1 膜的包被使 DPLGA@ [RAW-4T1] NPs 实现了对癌症部位的靶向。

表 2 近 3 年乳腺癌细胞膜包裹 NPs 的研究

CCM 来源	所包裹 NPs	加工工艺	应用	年份	参考文献
小鼠乳腺癌 4T1 细胞	PPNs	挤压法	在体外, CPPNs 组比 PPNs 和游离 PTX 有更好的抗肿瘤效果, 在小鼠肿瘤模型中, CPPNs 组增加了肿瘤组织内的细胞凋亡和坏死区域, PTX 的不良反应得到缓解	2020	[28]
乳腺癌 4T1 细胞	DPLGA	超声法	由巨噬细胞 RAW264.7 细胞 (RAW) 和 4T1 细胞 (4T1) 的混合膜包裹的 DPLGA@ [RAW-4T1] NPs 在治疗乳腺癌来源的肺转移瘤后, 表现出良好的化疗潜力, 抗转移效果约 88.9%, 并显示出杂化膜的多靶向能力	2020	[29]
小鼠乳腺癌 4T1 细胞	lac-DOX/DOX	超声法	与生理盐水、4T1m 和 lac-DOX/DOX 组相比, lac-DOX/DOX@4T1m 组小鼠的肿瘤体积增长最慢, 肿瘤组织切片的绿色荧光强度最强, 对小鼠肿瘤有明显的抑制作用	2020	[17]

CCM 来源	所包裹 NPs	加工工艺	应用	年份	参考文献
小鼠乳腺癌 4T1 细胞	负载光热传导剂 (photothermal transduction agents, PTAs)-普鲁士蓝 (prussian blue, PB)、DTX/R837 PLGA 纳米球	超声法	CCM 包裹的 PLGA 纳米球 (定义为 M@P-PDR) 将细胞毒性 T 淋巴细胞的浸润从 17.33% (对照) 增加到 35.5%, M@P-PDR 处理组孵化 2 h 后, 在 4T1 细胞内吸收率达到 61.67%, 而 P-PDR 纳米球处理组的吸收率只有 12.54%	2021	[30]
小鼠乳腺癌 4T1 细胞	近红外二区染料 IR-1048 脂质体	挤压法	4T1 细胞膜包裹 IR-1048 脂质体 (定义为 MLI) + 激光组可杀死高达 96.16% 的 4T1 细胞, 表现出明显的抑制肿瘤生长的能力, 治疗期间小鼠的平均寿命最高	2022	[31]
乳腺癌 4T1 细胞	全氟戊烷 (perfluoropentane, PFP) 和四氧化三铁 (ferroferic oxide, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ) 的 PLGA 相变分子探针	挤压法	CCM 包裹 PFP 和 Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 的 PLGA 相变分子探针对同源 4T1 细胞的靶向结合率达 92.01%, 联合激光辐照, 对 4T1 细胞具有明显的光热杀伤效应, 细胞凋亡率高达 95.97%	2022	[15]

**3.3 其他肿瘤** 癌细胞膜在各种肿瘤治疗中均有应用 (见表 3), 主要是通过癌细胞膜或癌细胞-其他细胞的杂化膜对药物进行包裹后, 有效地递送药物至肿瘤部位, 发挥相应的功能, 从而抑制肿瘤生长。Wang 等<sup>[32]</sup> 将细菌外膜囊泡 (outer membrane vesicle, OMV) 和 B16-F10 癌细胞 (cancer cell, CC) 膜组成的 OMV-CC 杂化膜, 包裹在中空聚多巴胺 (hollow

polydopamine, HPDA) NPs 表面, 得到药物 HPDA@ [OMV-CC] NPs, HPDA 介导的光热疗法 (photothermal therapy, PTT) 能使得癌细胞凋亡和坏死, 释放肿瘤相关抗原, 并诱导抗肿瘤免疫反应。研究表明, 小鼠经静脉注射 HPDA@ [OMV-CC] NPs 后表现出均匀的黑色素瘤靶向能力, OMV 免疫治疗联合 HPDA 的 PTT 能有效治疗黑色素瘤, 无明显不良反应。

表 3 近 3 年各种 CCM 包裹 NPs 的应用

CCM 来源	所包裹 NPs	加工工艺	应用	年份	参考文献
小鼠黑色素瘤 B16-F10 细胞	HPDA NPs	超声法	HPDA@ [OMV-CC] NPs 在 B16-F10 细胞的平均荧光强度分别比正常人皮肤成纤维细胞和人乳腺癌细胞的平均荧光强度高约 8.7 倍, 表明其具有特异性细胞靶标能力, 在 HPDA@ [OMV-CC] NPs 与近红外照射处理后, 大部分小鼠存活时间达到 45 d	2020	[32]
人类口腔鳞状 KB 癌细胞	金纳米棒 (gold nanorods, GNRs)	挤压法	共孵育 24 h 后, CCM 包裹的 GNRs (定义为 GNR@ Mem) 组的 KB 细胞内含量是 GNR@ 聚乙二醇组的 4.7 倍, GNR@ Mem 介导的 PTT 和放射治疗联合使肿瘤体积抑制率达到 95.6%	2020	[33]
食管癌 TE10 细胞	PLGA@ DOX-Cur NPs	挤压法	PEG-TE10-PLGA@ Cur + DOX 组与对照组相比, 小鼠的肿瘤生长速度延长了, 疗效略好于 TE10@ PLGA@ Cur + DOX 组, 对组织损伤较小, 不会对心肌细胞造成氧化应激损伤	2021	[10]
鼠源性卵巢癌 ID8 细胞	负载吲哚菁绿 (Indocyanine green, ICG) 的四氧化三铁 (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ) 磁性 NPs	超声法	ID8 细胞膜 (ID8 cell membrane, ID8-M) 和红细胞 (red blood cell membrane, RBC-M) 膜组成的混合生物仿生涂层 (IRM) 的 Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -ICG@ IRM 的肿瘤积累是 Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -ICG, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -ICG@ ID8-M 和 Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -ICG@ RBC-M 的 2.9, 1.8 和 1.5 倍	2021	[34]

CCM 来源	所包裹 NPs	加工工艺	应用	年份	参考文献
肺癌细胞株 A549 细胞	负载槲皮素 (quercetin, QT) 的沸石咪唑骨架 (Zeolitic imidazolate framework-8, ZIF-8) 纳米药物 (ZIF-8@QT)	超声法	肺癌细胞膜 (lung Cancer Cell Membrane, CM) 与二硬脂酰乙醇 (distearoyl phosphoethanolamine, DSPE) 仿生纳米药物 CMD-ZIF-8@QT 载药量为 (16.8 ± 0.64)%, 载药效率为 (84.2 ± 1.42)%, 与 Cy5 荧光染料组相比, 仿生纳米载体富集到 Cy5-CMD-ZIF-8 组肿瘤细胞中, 携带 QT 的仿生载体与 QT 相比具有更突出的疗效	2022	[35]
骨肉瘤 K7M2 细胞	负载人参皂苷 Rh2 的中空二氧化锰 (hollow manganese dioxide, HMnO <sub>2</sub> ) NPs	挤压法	ALD/K7M2 癌细胞膜 (ALD/K7M2 cancer cell membrane, AM) 功能化的 Rh2@HMnO <sub>2</sub> -AM NPs 组的相对肿瘤体积只有约 5.7, 而 Rh2@HMnO <sub>2</sub> 组为 21.07, HMnO <sub>2</sub> -AM 组为 27.76, Rh2@HMnO <sub>2</sub> -AM NPs 组保持小鼠存活超过 55 d, 而其他组显示出相对较短的平均寿命	2022	[36]

#### 4 CCM 在肿瘤疫苗中的研究

CCM 包裹免疫佐剂 NPs 可进行肿瘤疫苗的构建, 所得制剂能促进肿瘤特异性免疫反应。具有核壳纳米结构的 NPs 携带完整的 CCM 抗原阵列, 适用于黑色素瘤、卵巢癌、急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 等多种癌症的治疗<sup>[20]</sup>。Johnson 等<sup>[37]</sup>开发了急性髓系白血病细胞膜包被的纳米颗粒 (acute myeloid leukemia cell membrane-coated nanoparticles, AMCNP) 疫苗平台, 使用超声法分离 AML 细胞膜用于包裹 PLGA 核, 同时 NPs 核心内包装了免疫刺激佐剂 CpG 寡脱氧核苷酸 1826, 将膜相关抗原与佐剂共同递送至抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APCs) 来刺激白血病特异性免疫反应。通过体内外研究表明, AMCNP 可被 APCs 有

效获得, 增加共刺激信号表达, 并促进白血病抗原呈递, 增强抗白血病免疫力。AMCNPs 疫苗具有多抗原性、个性化、与抗原共定位佐剂特点, 可作为 AML 疫苗免疫疗法进一步开发和完善。Zhao 等<sup>[38]</sup>提取了乳腺癌 4T1 细胞与融合骨髓来源的树突状细胞 (dendritic cell, DC) 的细胞膜, 采用挤压法对负载 R837 的介孔二氧化硅 NPs 进行了混合细胞膜 (hybrid cell membrane, HM) 封装, 得到一种新型纳米疫苗 R837@HM-NPs。研究发现, R837@HM-NPs 可有效刺激 DC 成熟, 促进抗原呈递, 诱导 DC 分泌大量促炎细胞因子, 通过体内试验表明, R837@HM-NPs 与抗 PD-1 联合治疗可调节肿瘤免疫抑制微环境, 有效抑制肿瘤生长与复发, 延长荷瘤小鼠的存活时间。

表 4 近 3 年 CCM 所包裹 NPs 在疫苗中的应用

CCM 来源	所包裹 NPs	加工工艺	应用	年份	参考文献
小鼠黑色素瘤 B16-F10 细胞	负载佐剂 CpG 的磷酸铝 NPs	挤压法	CpG 负载和 B16F10 肿瘤细胞膜包裹的磷酸铝纳米颗粒 (APMC) 组明显地抑制了肿瘤的生长, 并将小鼠的存活期又延长了 16 d, 直到 d 36, APMC 的中位生存时间最高, 为 29 d	2020	[39]
小鼠乳腺癌 4T1 细胞	负载 DOX 和二氢卟吩 (chlorins e6, Ce6) 的氧化钙 NPs	挤压法	原位 DC 疫苗在 pH = 7.4, 孵育 48 h 期间, 仅显示轻微的药物释放, 试验结束时仅为 18.12% (DOX) 和 19.33% (Ce6), 可在生理条件下保持稳定, 在激光照射后的 15 d 内, 原发肿瘤和远处肿瘤都被明显抑制 (原发肿瘤为 126 mm <sup>3</sup> , 远处肿瘤为 89 mm <sup>3</sup> )	2021	[40]

CCM 来源	所包裹 NPs	加工工艺	应用	年份	参考文献
小鼠 AML 细胞系 C1498 细胞	负载 CpG-寡脱氧核苷酸 1826 的 PLGA NPs	超声法	接种 C1498 细胞的模型小鼠到第 21 周时, AMCNP 疫苗组的存活率(85%)高于全细胞裂解液(whole cell lysate, WCL)疫苗组(60%),长期试验中,与 WCL 疫苗小鼠(中位生存期为 2.7 周)相比,AMCNP 疫苗组显示出明显的生存优势(中位生存期为 4.4 周)	2022	[37]
小鼠卵巢癌 ID8 细胞	负载 CpG-寡脱氧核苷酸 PLGA NPs	挤压法	融合细胞膜(fusion cell membrane, FCM)的 FCM-NPs 组治疗的小鼠肿瘤生长速度最慢,肿瘤最小,肿瘤切片染色后,CD3 和 CD8 的荧光强度最强,而 ID8 细胞膜-NPs 和树突状细胞膜-NPs 等组别的荧光强度较弱	2022	[41]
乳腺癌 4T1 细胞	负载免疫佐剂 R837 的介孔二氧化硅 NPs	挤压法	磷酸盐缓冲液处理的小鼠肿瘤体积为 2 191 mm <sup>3</sup> ,而 R837@HM-NPs 处理的小鼠肿瘤生长受到明显抑制,平均肿瘤体积为 646 mm <sup>3</sup> ,且 R837@HM-NPs 与 αPD-1 组合方法实现了最佳的肿瘤疗效,并显著延长了小鼠的中位生存时间	2022	[38]

#### 4 总结与展望

经 CCM 包裹的 NPs 具有同源靶向性、免疫逃逸、可穿透生物屏障等性质,使其在肿瘤靶向治疗中具有一定优势,再结合免疫、光动力学、放射等方法实现对肿瘤的有效治疗。在提取 CCM 过程中,癌细胞的核心与遗传物质可能会导致患者体内癌症的发展,因此 CCM 包裹 NPs 在人体中的应用安全性还有待临床研究的进一步研究。在包裹 NPs 时,挤压法、超声法会花费较长时间和较多人力,且无法保证生产批次的重复性和同质性,新的生产技术(如微流控芯片)正在开发与实践中<sup>[4,42]</sup>。近年来,有研究表明可通过在实验室培养患者的细胞,提取自身 CCM,为个性化抗肿瘤免疫治疗提供了新策略。此外,CCM 还可与其他免疫细胞膜(如 DC)进行杂化,经杂化膜包裹的 NPs 可实现肿瘤的高精度靶向,在肿瘤部位蓄积,显著抑制肿瘤生长。因此,以 CCM 作为仿生载体包裹 NPs 的肿瘤治疗方法具有临床应用潜力<sup>[13,43-44]</sup>。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] YIN W, WANG J, JIANG L, *et al.* Cancer and stem cells[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(16): 1791-1801.
- [2] ZHOU Y, ZHANG Y, GONG H, *et al.* The role of exosomes and their applications in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12204.
- [3] ZHOU P, LIU W, CHENG Y, *et al.* Nanoparticle-based applications for cervical cancer treatment in drug delivery, gene editing, and therapeutic cancer vaccines[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2021, 13(5): e1718.
- [4] LI A, ZHAO J, FU J, *et al.* Recent advances of biomimetic nano-systems in the diagnosis and treatment of tumor[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16(2): 161-174.
- [5] LI A, ZHAO Y, LI Y, *et al.* Cell-derived biomimetic nanocarriers for targeted cancer therapy: cell membranes and extracellular vesicles[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1237-1255.
- [6] ZHU JY, ZHENG DW, ZHANG MK, *et al.* Preferential Cancer Cell Self-Recognition and Tumor Self-Targeting by Coating Nanoparticles with Homotypic Cancer Cell Membranes[J]. *Nano Lett*, 2016, 16(9): 5895-901.
- [7] SONG W, JIA P, ZHANG T, *et al.* Cell membrane-camouflaged inorganic nanoparticles for cancer therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 289.
- [8] CHEN HY, DENG J, WANG Y, *et al.* Hybrid cell membrane-coated nanoparticles: a multifunctional biomimetic platform for cancer diagnosis and therapy[J]. *Acta Biomater*, 2020, 112: 1-13.
- [9] MENDANHA D, VIEIRA DE CASTRO J, FERREIRA H, *et al.* Biomimetic and cell-based nanocarriers-New strategies for brain tumor targeting[J]. *J Control Release*, 2021, 337: 482-493.
- [10] GAO Y, ZHU Y, XU X, *et al.* Surface PEGylated cancer cell membrane-coated nanoparticles for codelivery of curcumin and doxorubicin for the treatment of multidrug resistant esophageal carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 688070.
- [11] KROLL AV, FANG RH, JIANG Y, *et al.* Nanoparticulate delivery of cancer cell membrane elicits multiantigenic antitumor immunity[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(47):10.
- [12] MENG Z, ZHANG Y, ZHOU X, *et al.* Nanovaccines with cell-derived components for cancer immunotherapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 182: 114107.
- [13] YANG R, XU J, XU L, *et al.* Cancer Cell Membrane-Coated Adjuvant Nanoparticles with Mannose Modification for Effective Anticancer Vaccination[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 5121-5129.
- [14] JIN J, BHUJWALLA ZM. Biomimetic nanoparticles camouflaged in cancer cell membranes and their applications in cancer theranostics[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1560.
- [15] 唐芮, 胡雅琴, 何红叶, 等. 癌细胞膜靶向相变纳米分子探针研制及光声/超声双模态显像与光热治疗乳腺癌[J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(1): 1-7.
- [16] FENG S, REN Y, LI H, *et al.* Cancer Cell-Membrane Biomimetic Boron Nitride Nanospheres for Targeted Cancer Therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 2123-2136.
- [17] 张刘源, 高春晓, 夏桂民, 等. 癌细胞膜修饰纳米载药体系的构建及其在乳腺癌治疗中的应用[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(13): 1086-1093.
- [18] RAO L, CAI B, BU LL, *et al.* Microfluidic electroporation-facilitated synthesis of erythrocyte membrane-coated magnetic nanoparticles for enhanced imaging-guided cancer therapy[J]. *ACS*

- Nano, 2017, 11(4): 3496 – 3505.
- [19] LIU C, ZHANG W, LI Y, *et al.* Microfluidic sonication to assemble exosome membrane-coated nanoparticles for immune evasion-mediated targeting[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(11): 7836 – 7844.
- [20] FANG RH, HU CM, LUK BT, *et al.* Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery [J]. *Nano Lett*, 2014, 14(4): 2181 – 2188.
- [21] TANG M, RICH JN, CHEN S. Biomaterials and 3D bioprinting strategies to model glioblastoma and the blood-brain barrier[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(5): e2004776.
- [22] REN Y, MIAO C, TANG L, *et al.* Homotypic cancer cell membranes camouflaged nanoparticles for targeting drug delivery and enhanced chemo-photothermal therapy of glioma[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(2): 157.
- [23] HAN S, LEE Y, LEE M. Biomimetic cell membrane-coated DNA nanoparticles for gene delivery to glioblastoma[J]. *J Control Release*, 2021, 338: 22 – 32.
- [24] FAN Y, HAO W, CUI Y, *et al.* Cancer cell membrane-coated nanosuspensions for enhanced chemotherapeutic treatment of glioma[J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 5103.
- [25] HAO W, CUI Y, FAN Y, *et al.* Hybrid membrane-coated nanosuspensions for multi-modal anti-glioma therapy via drug and antigen delivery[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 378.
- [26] KATSURA C, OGUNMWONYI I, KANKAM HK, *et al.* Breast cancer: presentation, investigation and management[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2022, 83(2): 1 – 7.
- [27] GUPTA P, NEUPANE YR, PARVEZ S, *et al.* Recent advances in targeted nanotherapeutic approaches for breast cancer management[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2021, 16(29): 2605 – 2631.
- [28] HAN L, XU Y, GUO X, *et al.* Cancer cell membrane-coated biomimetic platform for targeted therapy of breast cancer in an orthotopic mouse model[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2020, 31(12): 1538 – 1551.
- [29] GONG C, YU X, YOU B, *et al.* Macrophage-cancer hybrid membrane-coated nanoparticles for targeting lung metastasis in breast cancer therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 92.
- [30] CHEN Q, ZHANG L, LI L, *et al.* Cancer cell membrane-coated nanoparticles for bimodal imaging-guided photothermal therapy and docetaxel-enhanced immunotherapy against cancer [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 449.
- [31] XU M, YANG Y, YUAN Z. Breast cancer cell membrane camouflaged lipid nanoparticles for tumor-targeted NIR-II phototherapeutics[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(7): 1367.
- [32] WANG D, LIU C, YOU S, *et al.* Bacterial vesicle-cancer cell hybrid membrane-coated nanoparticles for tumor specific immune activation and photothermal therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(37): 41138 – 41147.
- [33] SUN Q, WU J, JIN L, *et al.* Cancer cell membrane-coated gold nanorods for photothermal therapy and radiotherapy on oral squamous cancer[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(32): 7253 – 7263.
- [34] XIONG J, WU M, CHEN J, *et al.* Cancer-erythrocyte hybrid membrane-camouflaged magnetic nanoparticles with enhanced photothermal-immunotherapy for ovarian cancer[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(12): 19756 – 19770.
- [35] 杨洪宾, 余真妍, 闫洁, 等. 癌细胞膜伪装的纳米递药系统的初步构建与评价[J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(2): 127 – 133.
- [36] FU L, ZHANG W, ZHOU X, *et al.* Tumor cell membrane-camouflaged responsive nanoparticles enable MRI-guided immunodynamic therapy of orthotopic osteosarcoma [J]. *Bioact Mater*, 2022, 17: 221 – 233.
- [37] JOHNSON DT, ZHOU J, KROLL AV, *et al.* Acute myeloid leukemia cell membrane-coated nanoparticles for cancer vaccination immunotherapy[J]. *Leukemia*, 2022, 36(4): 994 – 1005.
- [38] ZHAO P, XU Y, JI W, *et al.* Hybrid Membrane Nanovaccines Combined with Immune Checkpoint Blockade to Enhance Cancer Immunotherapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 73 – 89.
- [39] GAN J, DU G, HE C, *et al.* Tumor cell membrane enveloped aluminum phosphate nanoparticles for enhanced cancer vaccination [J]. *J Control Release*, 2020, 326: 297 – 309.
- [40] NI J, SONG J, WANG B, *et al.* Dendritic cell vaccine for the effective immunotherapy of breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110046.
- [41] ZHANG L, ZHAO W, HUANG J, *et al.* Development of a dendritic cell/tumor cell fusion cell membrane nano-vaccine for the treatment of ovarian cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 828263.
- [42] RAO C, MISHRA PM, YADAV A, *et al.* Cancer cell membrane technology for cancer therapy[J]. *Chem Nano Mat*, 2020, 10: 1002.
- [43] XIONG X, ZHAO J, PAN J, *et al.* Personalized nanovaccine coated with calcinetin-expressed cancer cell membrane antigen for cancer immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(19): 8418 – 8425.
- [44] XU CH, YE PJ, ZHOU YC, *et al.* Cell membrane-camouflaged nanoparticles as drug carriers for cancer therapy[J]. *Acta Biomater*, 2020, 105: 1 – 14.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-04-12