

## 细胞膜修饰的仿生纳米递药系统在肿瘤光动力治疗中的研究进展

齐 富<sup>1,2</sup>, 戴贤春<sup>3</sup>, 赵语南<sup>2</sup>, 李爱雪<sup>1,2</sup>, 顾永卫<sup>2</sup>, 刘继勇<sup>2,3</sup>

(1 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2 复旦大学附属肿瘤医院药剂科, 上海 200032;

3 上海市质子重离子医院药剂科, 上海 201315)

**[摘要]** 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是一种利用光敏剂将氧转化为活性氧并激发多种途径毒杀细胞的肿瘤治疗方法。PDT可借助纳米递药系统突破在肿瘤治疗中的一些局限,但仍不能解决光敏剂生物相容性差的关键问题。将天然细胞膜引入纳米递药系统所构成的细胞膜修饰的仿生纳米递药系统可充分发挥细胞膜低免疫原性的特点,并提高光敏剂的生物相容性、增强PDT的抗肿瘤效果。本综述重点介绍了癌细胞膜、红细胞膜、白细胞膜和杂化细胞膜修饰的纳米递药系统在PDT抗肿瘤中的应用进展,并对不同类型细胞膜修饰的纳米粒子用于PDT的优势和不足进行总结,以期为其临床应用提供参考。

**[关键词]** 细胞膜; 纳米递药系统; 光动力疗法; 光敏剂; 抗肿瘤

**[中图分类号]** R972.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)16-1652-08

### Research progress in cell membrane-modified biomimetic nano-drug delivery system in tumor photodynamic therapy

QI Fu<sup>1,2</sup>, DAI Xian-chun<sup>3</sup>, ZHAO Yu-nan<sup>2</sup>, LI Ai-xue<sup>1,2</sup>, GU Yong-wei<sup>2</sup>, LIU Ji-yong<sup>2,3</sup>

(1 College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;

2 Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China;

3 Department of Pharmacy, Shanghai Proton and Heavy Ion Center, Shanghai 201315, China)

**[Abstract]** Photodynamic therapy (PDT) is a tumor treatment method that uses photosensitizers to convert oxygen into reactive oxygen species and stimulate multiple pathways to kill cells. PDT can break through some limitations in tumor treatment with the help of nano-drug delivery system, but it still cannot solve the key problem of poor biocompatibility of photosensitizers. The cell membrane-modified biomimetic nano-drug delivery system formed by introducing natural cell membrane into nano-drug delivery system can give full play to the low immunogenicity of the cell membrane, improve the biocompatibility of photosensitizers, and enhance the anti-tumor effect of PDT. This review focuses on the progress of nanoparticles modified with cancer cell membrane, red blood cell membrane, leukocyte membrane and hybrid cell membrane, and their applications in PDT against tumors. The advantages and disadvantages of every type of cell membrane-modified nanoparticles based on PDT have been summarized to provide reference for its clinical application.

**[Key words]** cell membrane; nano-delivery system; photodynamic therapy; photosensitizer; tumor treatment

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(82074272);上海市优秀学术带头人计划资助项目(21XD1403400)

**[作者简介]** 齐富,男,硕士研究生,研究方向:药物新剂型及新技术。E-mail: qifucx199@163.com。共同第一作者:戴贤春,女,本科,研究方向:临床药学。E-mail: daixc2012@hotmail.com。

**[通讯作者]** 刘继勇,男,主任药师、教授,博士生导师,研究方向:药物新剂型及新技术。联系电话:(021)64175590, E-mail: liujiyong@fudan.edu.cn。

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是一种低毒性、微创的治疗方法,其原理是以特定波长的光源激发光敏剂 (photosensitizer, PS),将 PS 产生的能量传递给周围的氧,生成有细胞毒性的活性氧 (reactive oxygen, ROS),如基态分子氧 ( $^3\text{O}_2$ )、单线态氧 ( $^1\text{O}_2$ ) 等。ROS 可直接杀伤肿瘤细胞以及造成肿瘤微血管损伤,达到抗肿瘤的治疗目的。PDT 与传统的放化疗和手术相比,因其不良反应小、几乎不会引起机体耐药性、可激活机体免疫等特点,在肿瘤治疗中越来越受到重视,尤其是在皮肤癌、乳腺癌、宫颈癌和头颈部癌症的治疗中效果较为理想<sup>[1]</sup>。

PDT 发挥作用的 3 个核心要素分别是 PS、组织内氧和光源。同时,也是这 3 个要素限制着 PDT 在临床中的应用,如 PS 的水溶性和靶向性差、肿瘤组织内氧含量低、光源难以穿透深处组织等都会影响 PDT 的实际疗效。将 PS 制成纳米粒 (nanoparticles, NPs) 或利用 NPs 递送 PS 可在一定程度上解决 PDT 抗肿瘤的限制,如: NPs 可增加 PS 的水溶性和靶部位蓄积浓度;全氟化碳等增氧纳米材料的应用极大地增加了肿瘤组织内的氧含量;上转换发光纳米材

料可实现组织深处的 PDT 治疗<sup>[2]</sup>。但是,纳米递药系统应用于 PDT 仍面对如 NPs 容易被免疫系统识别并当作异物清除、给药效率低、NPs 递送 PS 难以穿过生物屏障、PDT 的治疗周期长、给药频繁、NPs 的安全性难以保证等亟须解决的问题。

细胞膜修饰的纳米粒 (cell membrane-modified nanoparticles, CM-NPs) 将拥有独特生物学特性的天然细胞膜与功能集成的合成纳米系统相结合,使其具有低免疫原性、长循环时间、特异性靶向、良好安全性等优势。近年来备受关注的 PDT 借助 CM-NPs 可更好地发挥自身低毒性、精准治疗的特点,拓宽了 PDT 在抗肿瘤治疗方面的应用。CM-NPs 在 PDT 中主要承担递送 PS 的任务,CM-NPs 可通过胞吞或膜融合的方式将 PS 跨膜运输至癌细胞内部,部分 PS 在光源激发下将氧转换为 ROS 氧化 CM-NPs 表面包裹的细胞膜,使磷脂双分子层变性失去疏水空间结构,进而将另一部分 PS 释放出来并产生 ROS,损伤癌细胞的蛋白质、核酸和细胞器诱导癌细胞凋亡的同时释放肿瘤相关抗原 (tumor associated antigens, TAA),激活机体对癌细胞的特异性免疫<sup>[3]</sup>,见图 1。

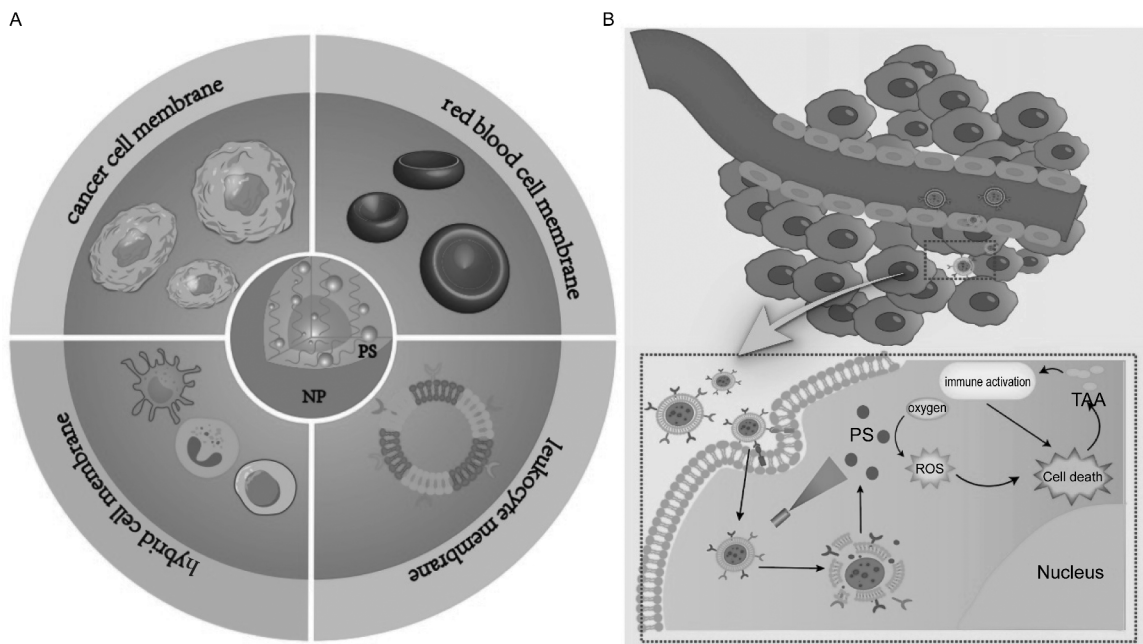


图 1 各种细胞膜修饰的纳米递送系统递送 PS (A) 和细胞膜修饰纳米递送系统联合 PDT 抗肿瘤的主要机制 (B)

## 1 细胞膜修饰的纳米递药系统 (cell membrane modified nano-drug delivery system, CM-NDDS)

CM-NDDS 一般指生物细胞膜完全包裹在 NPs

表面所构成的新型 NPs (即 CM-NPs)。2011 年, Hu 等<sup>[4]</sup>首次报道了以红细胞膜为 NPs 涂层的研究实验,红细胞膜的引入大幅度提高了给药系统的循环

时间和安全性。受此启发,研究人员以各类细胞膜为 NPs 的涂层进行探索,包括白细胞、血小板、干细胞、癌细胞等细胞的细胞膜,也包括植物细胞膜和细菌细胞膜。细胞膜修饰 NPs 后的粒径相对于未修饰的 NPs 会有所增加,但仍会保留由高渗透长滞留效应 (enhanced permeability and retention effect, EPR) 引起的被动靶向至肿瘤部位的特点<sup>[5]</sup>。CM-NPs 也可通过细胞膜上保留的靶向分子或对膜进一步修饰达到主动靶向肿瘤的目的。此外,这种基于天然细胞膜的仿生纳米递药系统可将化学材料对机体产生的不良反应降到最低。目前 CM-NDDS 已经成功地应用在化疗、PTT、PDT、免疫治疗和成像等领域,是安全有效的药物递送平台。

## 2 细胞膜修饰的纳米递药系统的构建

CM-NPs 的制备流程可以分为 4 步:① 合成 CM-NPs 的核心 NPs。② 提取细胞膜。③ 将细胞膜制成细胞膜衍生囊泡 (cell membrane derived vesicles)。④ 用细胞膜衍生囊泡/细胞膜直接修饰 NPs。如需对细胞膜修饰可将靶头分子通过挤压、超声或转染等方式修饰到细胞膜表面<sup>[6]</sup>。一般而言,制备好核心 NPs 后,将细胞经低渗液体破碎,使用不连续梯度离心分离提纯细胞膜。获得的细胞膜连续挤压得到细胞膜衍生囊泡,再用共挤压法、超声法、微流控电穿孔法、细胞膜-模板聚合法等方法将 NPs 与细胞膜衍生囊泡结合制成 CM-NPs<sup>[3]</sup>。相较于无核细胞,真核细胞还要在此基础上使用超声处理和均质化使复杂的细胞内容物与膜分离。并且应注意细胞膜分离的整个过程应保持在 4 ℃ 并加入蛋白酶抑制剂来保护必需膜蛋白的活性。PS 可在 NPs 核心与膜结合的过程中加入,以嵌入膜的磷脂双分子层内或以 NPs 的形式被细胞膜包裹。经研究表明,直径范围 65 ~ 340 nm 的 NPs 可以被成功涂覆细胞膜,这也为 CM-NDDS 在 PDT 中的应用设计提供了参考<sup>[7]</sup>。

## 3 细胞膜修饰的纳米递药系统在 PDT 治疗肿瘤中的应用

### 3.1 癌细胞膜 (cancer cell membrane, CCM) 修饰的 NPs

癌细胞具有无限增殖的特性,是仿生纳米递药系统的重要膜来源,其细胞膜可以通过体外培养癌细胞等方式大量获取。CCM 表面含有多种功能分子,具备多种特性,如 N-钙黏蛋白、半乳糖凝集素-3、上皮细胞黏附分子等质膜蛋白与癌细胞的同源结

合能力密切相关,可帮助 NPs 实现同源靶向;CCM 表面的“自身标记”蛋白 CD47、程序性细胞死亡配体 1 以及  $\beta$ 2-微球蛋白等与肿瘤细胞免疫逃逸的相关膜蛋白可以帮助 NPs 逃避机体的免疫系统清除<sup>[8]</sup>。癌细胞膜修饰的纳米粒 (CCM@ NPs) 在肿瘤的靶向治疗、免疫治疗、肿瘤的早期诊断与预后判断等领域中都有较为广泛的应用研究。并且 CCM@ NPs 在体内和体外光动力抗肿瘤的实验中均有显著增强光动力治疗的效果<sup>[3]</sup>。同时,Zhang 等<sup>[9]</sup>研究发现 CCM@ NPs 在细胞内吞过程中保持较好的稳定性和完整性,可保证 PS 不提前释放并在靶部位有效蓄积。

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤,目前临床治疗方法包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗和 PDT 等。但手术和化疗等常规治疗方法的不良反应成为乳腺癌治疗的主要障碍,PDT 这种非侵入性,对正常组织不良反应少的治疗方法逐渐成为乳腺癌治疗的新方案。Li 等<sup>[10]</sup>利用 4T1 乳腺癌细胞膜的同源靶向性将光敏剂卟啉更加精准地递送到乳腺癌细胞,并通过胞吞的方式内化到癌细胞内部发挥作用。肿瘤部位的药物荧光强度是对照组即未修饰 4T1 乳腺癌细胞膜 NPs 的 2 倍。除此之外,在 4T1 乳腺癌细胞膜中嵌入的葡萄糖氧化酶和  $H_2O_2$  酶可以解除 PDT 在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 缺氧的限制,增加 ROS 的产量。对于较难治愈的部分亚型如三阴性乳腺癌,Jin 等<sup>[11]</sup>也采用 4T1 乳腺癌细胞膜修饰 NPs,4T1 乳腺癌细胞膜上的 CD47、上皮细胞黏附分子和 N-钙黏蛋白被保留,从而使制剂逃避巨噬细胞的吞噬并靶向肿瘤组织。这种抗吞噬的作用使制剂获得更长的血液循环时间,使药物通过同源靶向和 EPR 效应双重定位肿瘤,提高肿瘤部位 PS 的累积,实验结果显示 PDT 实验组的癌细胞抑制率增加 20% 以上。

此外,CCM 复杂的表面蛋白在发挥同源靶向作用的同时,还可以激发特异性抗肿瘤免疫反应。CCM 上的肿瘤抗原可以训练免疫系统识别并消灭癌细胞,用于肿瘤疫苗的制备研究<sup>[12]</sup>。相似的是,PDT 也可通过激活机体免疫起到肿瘤疫苗的效果<sup>[13]</sup>,这种利用 CMM 的自身抗原,协同 PDT 与免疫佐剂相结合制备肿瘤疫苗的机制,可协同增强抗肿瘤免疫效果,具有潜在的研究价值。

CCM@ NPs 在 PDT 的应用中具备优异的稳定性、良好的生物相容性以及抗肿瘤特异的靶向能

力。但在使用 CCM@ NPs 时也需要注意一些问题,癌细胞中的核酸可能会引起体内正常细胞的癌变,获取 CCM 时应注意彻底清理癌细胞内容物、同源癌细胞可能发生的变异以及患者存在的个体差异等。

### 3.2 红细胞膜(red blood cell membrane, RBCM)修饰的 NPs

红细胞是血液中数量最多的一种血细胞,可通过离心的方式从血液中大量获取,且成熟红细胞内没有细胞核和细胞器,可简化细胞膜分离纯化程序。RBCM 表面的 CD47 可与吞噬细胞表达的信号调节蛋白- $\alpha$  (SIRP $\alpha$ ) 相互作用而避免 NPs 被吞噬细胞吞噬,并减轻由 NPs 引起的血液炎症反应,赋予 NPs 低免疫原性、长循环时间等优势<sup>[14]</sup>。因此, RBCM 修饰的纳米粒子(RBCM@ NPs)可以使 PS 在肿瘤部位有更高的积累量并增加 PS 的生物安全性。此外,因为红细胞在血液中承担运输氧气的功能,所以使用 RBCM 修饰的纳米递药系统能明显地促进<sup>3</sup>O<sub>2</sub> 和<sup>1</sup>O<sub>2</sub> 的渗透<sup>[15]</sup>,使 RBCM 相比于其他修饰 NPs 的细胞膜更具光敏优势。

IR780 碘化物常用于近红外荧光强度的荧光成像剂和光声成像的光热转换剂,近年来被用作肿瘤光疗的 PS。IR780 有良好的组织穿透性,但由于疏水性强、体内消除速度快而限制其在生物学中的应用<sup>[16]</sup>。Yang 等<sup>[17]</sup>实验证明,与游离的 IR780 相比, RBCM 修饰的 IR780 在分散液中 3 d 后仍具有稳定的紫外吸收,并能有效产生<sup>1</sup>O<sub>2</sub>,而游离 IR780 分散液的吸光度逐渐下降,这意味着 RBCM 修饰能明显增加 IR780 的稳定性。Sun 等<sup>[18]</sup>实验证明,将光敏剂二氢卟吩 e6 (chlorin e6, Ce6) 嵌入 RBCM 与未修饰 RBCM 的 NPs 或游离 Ce6 相比, PB@ RBCM/Ce6 NPs 在肿瘤部位的积累显著增加,这是因为 RBCM 延长了 PB@ RBCM/Ce6 NPs 的体内循环时间,使其更多地蓄积在淋巴循环不畅通的肿瘤部位。

因 RBCM 易获得,且具有良好的生物稳定性等诸多优点, RBCM@ NPs 已经成为 PDT 中增加 PS 稳定性和靶部位积累量的常用方法。但由于 RBCM 表面缺乏特异性因子,不具备对肿瘤的主动靶向能力,因此常需对 RBCM 或 NPs 进一步修饰,赋予 PS 在靶病变处的高选择性和精确定位能力。RBCM 常采用插入脂质双分子层的方法将靶头如多肽、蛋白质缀合物、叶酸以及适配体等修饰在 RBCM 上<sup>[6]</sup>。

Ding 等<sup>[15]</sup>将叶酸(FA)和三苯基磷(TPP)阳离子修饰于包裹在上转换纳米粒的 RBCM 涂层上,用于 PDT 治疗黑色素瘤。RBCM 借助 FA 与高表达 FA 受体的 B16 癌细胞特异性结合, TPP 使 RBCM@ NPs 避开胞内溶酶体途径的同时定位于线粒体。RBCM 的长循环作用为这种双重靶向作用提供了保障,使 NPs 通过分子识别聚集到靶细胞,最大限度地减少 PS 对正常组织的光敏反应。Zhao 等<sup>[14]</sup>通过液体扩散法设计了一种以 AS141 适配体为 NPs 的靶头, AS141 适配体可协助 PS 在肿瘤组织高度富集,并且负载的 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 和光敏剂卟啉借助 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 催化的 fenton 反应产生的羟基自由基和<sup>1</sup>O<sub>2</sub> 可以增强 PDT 作用,同时 RBCM 可帮助减少机体的免疫清除,最终实现增强的肿瘤 PDT 疗效。

综上所述, RBCM@ NPs 可弥补 PS 递送中的诸多不足,具体体现在:① 免疫逃逸,体内循环周期长。② 生物安全性高,生物降解性好。③ 促进 PS 与周围的氧作用,不阻碍 ROS 释放。不过,应注意递药系统是由生物材料组成的,因此需要严格的消毒和血型匹配,以最大限度地提高兼容性,避免血液传染病和免疫原性的风险。

### 3.3 白细胞膜修饰的 NPs

白细胞又称免疫细胞,广泛存在于血液、淋巴液和众多组织中,有多种亚群,可将外来异物、细菌、病毒等包围和吞噬,具有活跃的迁移能力。白细胞膜的表面蛋白可帮助 NPs 减少被单核吞噬细胞系统的吞噬、增强抗原靶向性识别,白细胞膜修饰的 NPs 还可以促进 NPs 跨内皮迁移、避开胞内溶酶体途径、诱导机体对癌细胞的免疫反应<sup>[19]</sup>。此外, PDT 可通过产生 ROS 诱导癌细胞凋亡,释放大量 TAA,导致强烈的炎症反应与白细胞浸润,激活抗肿瘤免疫反应进而诱导肿瘤细胞免疫原性死亡(ICD)<sup>[20]</sup>。这为白细胞膜修饰的 NPs 与 PDT 在免疫治疗方向的联合应用提供了理论基础。

#### 3.3.1 巨噬细胞(macrophage)膜修饰的 NPs

巨噬细胞是机体内重要的吞噬和抗原提呈细胞,在处理外源性病原微生物等方面发挥重要作用。同时,巨噬细胞也能在 TME 中直接影响肿瘤的进展和转移。按功能进行极化分型可将巨噬细胞分为 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞<sup>[20]</sup>。M1 型巨噬细胞通常被认为是效应细胞,分泌各种促炎细胞因子[如白细胞介素-12(IL-12)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]以及诱导型一氧化氮合酶(iNOS),进而杀死肿

瘤细胞。相反,M2型巨噬细胞可以分泌IL-10,IL-4和IL-13促进肿瘤血管生成,协助肿瘤转移<sup>[19]</sup>。

TME分泌的IL-10,IL-4和IL-13等因子可将M1型巨噬细胞极化为促进肿瘤生长和侵袭的M2型巨噬细胞<sup>[21]</sup>。针对TME大量募集M2型巨噬细胞如肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)的特性,可通过靶向TAM代替对肿瘤细胞的靶向。Chen等<sup>[19]</sup>利用癌细胞分泌的巨噬细胞集落刺激因子1(CSF1)与巨噬细胞膜表面的受体(CSF1R)结合,激活下游信号通路使巨噬细胞分化为TAM的原理,设计了一种肿瘤相关巨噬细胞膜(tumor-associated macrophage membrane, TAMM)修饰的上转换纳米光敏剂(NPR@TAMM)。TAMM可通过竞争CSF1而靶向TME并且可减少免疫抑制表型TAM的形成。TAMM使NPR@TAMM富集于原

发性肿瘤组织,在近红外光(NIR)激发下,发挥PDT疗效对肿瘤直接杀伤,并诱导ICD反应。在为期40d的实验期间,小鼠体重和主要器官无明显病理变化,说明NPR@TAMM具有良好的生物相容性,见图2。将TAMM修饰在NPs表面实现了抑制或消耗TAM的目的,可显著抑制肿瘤侵袭与转移,为PDT抗肿瘤治疗提供了新思路。目前,少有直接使用M1型巨噬细胞膜修饰的NPs实验,更多的是使用与M1型巨噬细胞膜成分高度相似M1型巨噬细胞分泌的细胞外囊泡包载并递送药物。Ding等<sup>[22]</sup>通过共孵育和电穿孔的方式将PS与化疗药物载入M1型巨噬细胞EVs中,利用M1型巨噬细胞分泌的细胞外囊泡的肿瘤归巢能力,实现药物的精准递送,并将M2型巨噬细胞重新极化为M1型巨噬细胞,协同抑制肿瘤的生长。

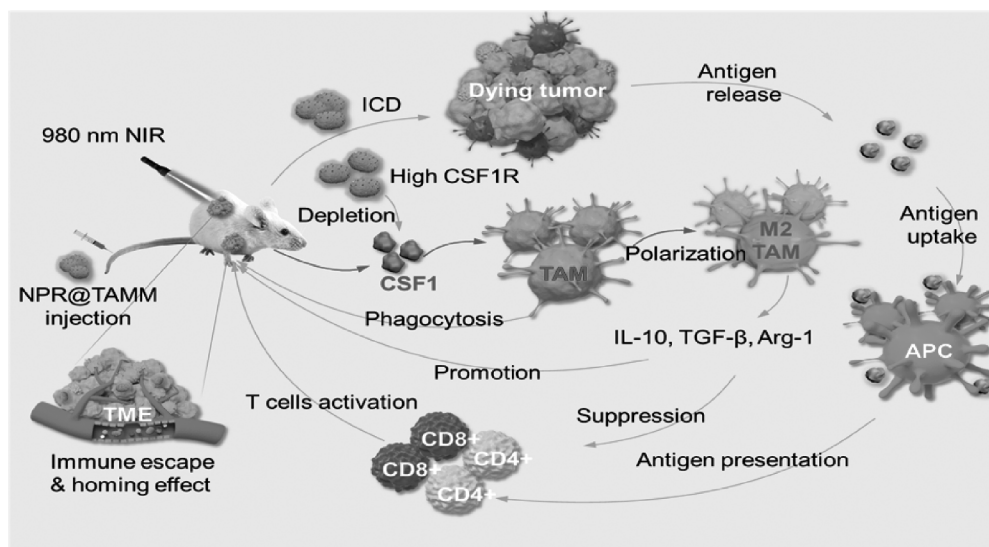


图2 用于改进光动力免疫治疗的肿瘤相关巨噬细胞膜修饰的上转换纳米粒子示意图<sup>[19]</sup>

巨噬细胞膜修饰的NPs具有良好的肿瘤归巢能力和生物相容性,经修饰的NPs主要用于治疗原发性肿瘤<sup>[23]</sup>。研究表明,PDT将M2型巨噬细胞(如TAM)重新编程为抗肿瘤M1型巨噬细胞的机制是PS诱导的光动力效应氧化损伤肿瘤细胞的DNA,进而激活干扰素基因刺激蛋白将巨噬细胞极化为M1表型,最终减轻肿瘤组织的免疫抑制作用<sup>[24]</sup>。并且巨噬细胞膜修饰的NPs可与PDT产生的TAA共同刺激免疫系统,加强抗肿瘤免疫效果<sup>[20]</sup>。因此,使用巨噬细胞膜修饰的NPs递送PS,可从多角度发挥协同抗肿瘤作用。

**3.3.2 中性粒细胞** 慢性炎症反应是肿瘤发生发展的重要特征之一。中性粒细胞是肿瘤炎症反应的主要参与者,通过表面黏附分子LFA-1、L-选择素和β1整合素发挥炎症靶向作用,因此,中性粒细胞膜修饰的NPs可靶向聚集在肿瘤炎症部位<sup>[25]</sup>。Zhang等<sup>[25]</sup>将银纳米颗粒(AgNPs)修饰到卟啉多孔配位网络(PCN)中,并用具备炎症靶向能力的中性粒细胞膜(neutrophil membrane, NM)进一步修饰。实验利用PDT产生的ROS在高比表面积的PCN中创造了氧化环境,使AgNPs只能在发生光动力效应的部位被氧化为高毒性的Ag<sup>+</sup>,巧妙地解决了当前金属

离子负载策略中的泄漏问题。与未修饰 NM 的对照组相比,实验组在肿瘤部位有更好的累积量,这是因为 NM 上表面黏附分子起到了蛋白质-受体相互作用,进而解决了 PS 肿瘤靶向差的问题,增强 PDT 疗效。

**3.3.3 其他白细胞** 除上述白细胞外,树突状细胞(DC)<sup>[26]</sup>、自然杀伤细胞(NK)<sup>[27]</sup>的细胞膜也可用于修饰 NPs,并在 PDT 中取得了良好的效果。Xu 等<sup>[26]</sup>利用树突状细胞膜包裹 PS(DC@AIEdotsd)用于肿瘤的光动力-免疫治疗。树突状细胞膜使 DC@AIEdotsd 在体内循环过程中起到模拟天然抗原呈递细胞的作用,使 PS 通过 DC@AIEdotsd 传递给 T 细胞进而穿越肿瘤组织内的生物屏障。DC@AIEdotsd 实验组递送 PS 的量约为 AIEdotsd 对照组的 1.6 倍。此外,用 DC@AIEdots 治疗的小鼠 T 细胞数量比 AIEdotsd 对照组增加了 5 倍以上,具有更高的 TNF- $\alpha$  和干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )血清水平。这表明树突状细胞膜使机体对癌细胞的免疫效果显著增强,这也归因于 DC@AIEdots 的抗原呈递功能。这种通过树突状细胞膜表面蛋白与 T 细胞的抗原呈递促进 T 细胞增殖,训练 T 细胞识别并杀伤肿瘤与 PDT 协同增强免疫治疗的策略,打破了 TME 中的免疫抑制。Deng 等<sup>[28]</sup>开发了一种基于 NK 细胞膜的光动力-免疫治疗策略。通过 NK 细胞膜包裹负载光敏剂 TCPP 的 NPs(NK@NPs),抑制原发性肿瘤和远端肿瘤生长。此研究发现,NK 细胞膜使 NK@NPs 具有肿瘤靶向性,并诱导巨噬细胞向 M1 型极化以产生肿瘤特异性免疫反应。同时,NK@NPs 中的光敏剂 TCPP 可通过 PDT 诱导的免疫原性细胞死亡(ICD)增强肿瘤免疫治疗效率,为 PDT 与免疫治疗的结合提供了新思路。

### 3.4 杂化膜修饰的 NPs

通过将不同种类细胞膜杂化融合,可以使被修饰的 NPs 同时具有 2 种细胞膜的特性。例如:将癌细胞膜与红细胞膜融合,使 NPs 具备癌细胞膜的同源靶向性和红细胞膜的免疫逃避能力;癌细胞膜和树突状细胞膜的杂化膜用于纳米光敏剂涂层可靶向癌细胞的同时引起持久的免疫反应,增强 PDT 效果;红细胞膜与血小板膜杂化可显著延长 NPs 的循环半衰期、提高 PS 的水溶性<sup>[29]</sup>。Zhang 等<sup>[30]</sup>使用血小板和小鼠巨噬细胞系 Raw 264.7 细胞的膜杂

化,血小板膜上表达的 P-选择素可以与白细胞膜上的 P-选择素糖蛋白配体 1 特异性相互作用,使 2 种膜在 37 °C 磷酸盐缓冲盐水中搅拌 10 min 就可得到稳定的杂化膜。其中,Raw 264.7 细胞膜表达的 LFA-1 与肿瘤血管内皮细胞的 ICAM-1 特异性识别,血小板膜表达的 P-选择素也可与乳腺癌细胞过表达的 CD44 特异性识别,将二者杂化可帮助 PS 和化疗药物先穿过肿瘤血管随后靶向作用于乳腺癌细胞,最终实现化疗、PTT 与 PDT 这 3 种方法联合治疗三阴性乳腺癌。

### 3.5 其他细胞膜修饰的 NPs

除上述常用的膜结构外,可将间充质干细胞膜以反复挤出的方式制备干细胞膜囊泡,将间充质干细胞膜包裹在 NPs 后,NPs 显示出类似于间充质干细胞血液循环时间长特点,并具有肿瘤靶向能力<sup>[31]</sup>。另一项相关研究表明,可通过湍流诱导的方式大规模生产干细胞衍生囊泡,这为 PDT 中干细胞膜修饰 NPs 抗肿瘤治疗带来了临床转化的可能性<sup>[32]</sup>;血小板的膜可以帮助 NPs 免受氧化和免疫逃避,血小板膜与癌细胞之间的主动黏附更增加了制剂的靶向性<sup>[33]</sup>;成纤维细胞膜能够以同源靶向机制靶向癌症相关的成纤维细胞使肿瘤部位 PS 积累增强<sup>[34]</sup>;HEK293T 可通过细胞转染的方式在膜上表达具有肿瘤靶向性和细胞毒性的 PD-1 蛋白,这种膜修饰的纳米制剂可协同光动力-免疫治疗完全抑制原发和远端皮下 4T1 肿瘤的生长<sup>[35]</sup>。

## 4 总结与展望

CM-NDDS 在光动力治疗肿瘤领域有广阔的应用前景。CM-NDDS 在 PDT 中实现了在深层组织和器官的精准光动力抗肿瘤治疗的目的,但对于 PDT 具有优势的浅表型皮肤癌的前期治疗并不适用。两者结合的显著特点可以做到优势互补。首先,光敏效应产生的 ROS 可氧化破坏修饰 CM-NDDS 的细胞膜,促进 PS 释放,使细胞膜包裹不能成为药物释放的阻碍;其次,CM-NDDS 可以增加 PS 的生物相容性,并使 PS 更易穿过生物屏障。特别是 CM-NDDS 凭借特异性或非特异性靶向能力、低免疫原性和高安全性等生物膜特性,显著增强 PDT 抗肿瘤的疗效。CM-NDDS 使 PDT 在肿瘤的治疗中变得更加精确可控、安全高效,为肿瘤治疗中的药物递送提供了更多的思路,见表 1。

表 1 细胞膜修饰纳米粒在光动力治疗中的优势总结

细胞膜来源	优势	不足	纳米粒的核心	光敏剂	文献
癌细胞	同源靶向	易携带核酸	卟啉金属-有机框架	卟啉	[9][10]
	免疫逃逸	存在变异性	PEG-TK-DOX	上转换发光材料	[11]
红细胞	促进氧气交换	靶向性弱	上转换发光纳米粒子	IR780	[15]
	免疫逃逸	凝血反应	DTX-PCEC	IR780	[17]
	生物相容性好	血液传染风险	普鲁士蓝	Ce6	[18]
	延长循环时间		FeTCPP/Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 金属-有机框架	卟啉	[14]
白细胞	M1 巨噬细胞	特异性靶向		Ce6	[22]
	重新编程 M2 巨噬细胞	不易量产			
	免疫逃逸	部分免疫机制不明确			
	M2 巨噬细胞	替代靶向	上转换发光纳米粒子	NPR	[19]
	特异性靶向				
	免疫逃逸				
中性粒细胞	炎症靶向		AgNPs/卟啉金属-有机框架	卟啉	[25]
	免疫逃逸				
树突细胞	特异性靶向		AIE	AIE	[26]
	抗原呈递				
自然杀伤细胞	特异性靶向		二氧化硅改性金纳米棒	Ce6	[27]
其他细胞	干细胞	延长循环时间	制备难度大	上转换发光纳米粒子	ZnPC 和 MC540 [31][32]
		肿瘤靶向			
	易于临床转化				
血小板	主动黏附	免疫协同效果弱	W <sub>18</sub> O <sub>49</sub> 纳米粒	W <sub>18</sub> O <sub>49</sub> 纳米粒	[33]
	氧化逃避				
	免疫逃逸				
	延长循环时间				
成纤维细胞	同源靶向	免疫协同效果弱	SPN	半导体聚合物	[34]
HEK293T 细胞	高度生物相容性	制备难度大	全氟化碳	紫卟啉钠	[35]
	细胞转染				
	易于临床转化				

相信随着对 CM-NDDS 在 PDT 中研究的不断深入,可继续开拓微创、低毒抗肿瘤治疗领域的新思路、新方法,使 CM-NDDS 结合 PDT 成为更加有效的抗肿瘤手段,早日实现临床转化,造福于肿瘤患者。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] LI XS, LOVELL JF, YOON J, *et al.* Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(11): 657–674.
- [2] MFOUO TYNGA I, ABRAHAMSE H. Nano-mediated photodynamic therapy for cancer: enhancement of cancer specificity and therapeutic effects[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2018, 8(11): 923.
- [3] ZHEN X, CHENG PH, PU KY. Recent advances in cell membrane-camouflaged nanoparticles for cancer phototherapy [J]. *Small*, 2019, 15(1): e1804105.
- [4] HU CM, ZHANG L, ARYAL S, *et al.* Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(27): 10980–

- 10985.
- [5] LI HC, JIN K, LUO M, *et al.* Size dependency of circulation and biodistribution of biomimetic nanoparticles: red blood cell membrane-coated nanoparticles[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 881.
- [6] HANLEY T, VANKAYALA R, LEE CH, *et al.* Phototheranostics using erythrocyte-based particles [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(5): 729.
- [7] WU ML, LE WJ, MEI TX, *et al.* Cell membrane camouflaged nanoparticles: a new biomimetic platform for cancer photothermal therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 4431–4448.
- [8] BARKAL AA, BREWER RE, MARKOVIC M, *et al.* CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 392–396.
- [9] ZHANG D, YE ZJ, WEI L, *et al.* Cell membrane-coated porphyrin metal-organic frameworks for cancer cell targeting and O<sub>2</sub>-Evolving photodynamic therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(43): 39594–39602.
- [10] LI SY, CHENG H, XIE BR, *et al.* Cancer cell membrane camouflaged cascade bioreactor for cancer targeted starvation and photodynamic therapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(7): 7006–7018.
- [11] JIN FY, QI J, LIU D, *et al.* Cancer-cell-biomimetic Upconversion nanoparticles combining chemo-photodynamic therapy and

- CD73 blockade for metastatic triple-negative breast cancer[J]. *J Control Release*, 2021, 337: 90 – 104.
- [12] YANG R, XU J, XU LG, *et al.* Cancer cell membrane-coated adjuvant nanoparticles with mannose modification for effective anticancer vaccination[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 5121 – 5129.
- [13] LIU YT, LI H, ZHAO HJ, *et al.* In situ tumor vaccination with calcium-linked degradable coacervate nano complex co-delivering photosensitizer and TLR7/8 agonist to trigger effective anti-tumor immune responses[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(12): e2102781.
- [14] ZHAO YW, WANG JE, CAI X, *et al.* Metal-organic frameworks with enhanced photodynamic therapy: synthesis, erythrocyte membrane camouflage, and aptamer-targeted aggregation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(21): 23697 – 23706.
- [15] DING H, LV YL, NI DZ, *et al.* Erythrocyte membrane-coated NIR-triggered biomimetic nanovectors with programmed delivery for photodynamic therapy of cancer[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(21): 9806 – 9815.
- [16] BAO JH, ZHAO YN, XU J, *et al.* Design and construction of IR780- and EGCG-based and mitochondrial targeting nanoparticles and their application in tumor chemo-phototherapy[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(48): 9932 – 9945.
- [17] YANG Q, XIAO Y, YIN YL, *et al.* Erythrocyte membrane-camouflaged IR780 and DTX coloaded polymeric nanoparticles for imaging-guided cancer photo-chemo combination therapy[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(7): 3208 – 3220.
- [18] SUN LH, LI Q, HOU MM, *et al.* Light-activatable Chlorin e6 (Ce6)-imbedded erythrocyte membrane vesicles camouflaged Prussian blue nanoparticles for synergistic photothermal and photodynamic therapies of cancer[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(11): 2881 – 2895.
- [19] CHEN CL, SONG MY, DU YY, *et al.* Tumor-associated-macrophage-membrane-coated nanoparticles for improved photodynamic immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(13): 5522 – 5531.
- [20] LIU R, AN Y, JIA WF, *et al.* Macrophage-mimic shape changeable nanomedicine retained in tumor for multimodal therapy of breast cancer[J]. *J Control Release*, 2020, 321: 589 – 601.
- [21] BOUTILIER AJ, ELSAWA SF. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995.
- [22] DING JJ, LU GH, NIE WD, *et al.* Self-activatable photo-extracellular vesicle for synergistic trimodal anticancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(7): e2005562.
- [23] XIANG XN, WANG JG, LU D, *et al.* Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 75.
- [24] OROOJALIAN F, BEYGI M, BARADARAN B, *et al.* Immune cell membrane-coated biomimetic nanoparticles for targeted cancer therapy[J]. *Small*, 2021, 17(12): e2006484.
- [25] ZHANG L, CHENG Q, LI CX, *et al.* Near infrared light-triggered metal ion and photodynamic therapy based on AgNPs/porphyrinic MOFs for tumors and pathogens elimination[J]. *Biomaterials*, 2020, 248: 120029.
- [26] XU XL, DENG GJ, SUN ZH, *et al.* A biomimetic aggregation-induced emission photosensitizer with antigen-presenting and hitchhiking function for lipid droplet targeted photodynamic immunotherapy[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(33): e2102322.
- [27] LIU B, CAO W, CHENG J, *et al.* Human natural killer cells for targeting delivery of gold nanostars and bimodal imaging directed photothermal/photodynamic therapy and immunotherapy[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(4): 756 – 770.
- [28] DENG GJ, SUN ZH, LI SP, *et al.* Cell-membrane immunotherapy based on natural killer cell membrane coated nanoparticles for the effective inhibition of primary and abscopal tumor growth[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(12): 12096 – 12108.
- [29] 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.
- [30] ZHANG T, LIU H, LI L, *et al.* Leukocyte/platelet hybrid membrane-camouflaged dendritic large pore mesoporous silica nanoparticles co-loaded with photo/chemotherapeutic agents for triple negative breast cancer combination treatment[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(11): 3865 – 3878.
- [31] GAO CY, LIN ZH, WU ZG, *et al.* Stem-cell-membrane camouflage on near-infrared-photoactivated upconversion nanoarchitectures for *in vivo* remote-controlled photodynamic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(50): 34252 – 34260.
- [32] PINTO A, MARANGON I, MÉREAUX J, *et al.* Immune reprogramming precision photodynamic therapy of peritoneal metastasis by scalable stem-cell-derived extracellular vesicles[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(2): 3251 – 3263.
- [33] ZUO HQ, TAO JX, SHI H, *et al.* Platelet-mimicking nanoparticles co-loaded with W18049 and metformin alleviate tumor hypoxia for enhanced photodynamic therapy and photothermal therapy[J]. *Acta Biomater*, 2018, 80: 296 – 307.
- [34] LI JC, ZHEN X, LYU Y, *et al.* Cell membrane coated semiconducting polymer nanoparticles for enhanced multimodal cancer phototheranostics[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8): 8520 – 8530.
- [35] ZHANG YF, LIAO YY, TANG QN, *et al.* Biomimetic nanoe-mulsion for synergistic photodynamic-immunotherapy against hypoxic breast tumor[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(19): 10647 – 10653.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-08-25