功能化脂质体在抗肿瘤药递送中的研究进展

殷昕宇，李雨婷，何　军 *

（中国医药工业研究总院，医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：脂质体因具有良好的生物相容性和表面可修饰性，在药物递送领域广泛应用。功能化脂质体是目前脂质体研究的重要方向。该文综述了功能化脂质体的表面修饰策略及其在抗肿瘤药递送中的应用，涵盖刺激响应（pH 值、氧化还原、酶及热 / 磁 / 光 / 声）、主动靶向（抗体 / 适配体 / 肽）与仿生涂层等方向，并分析了其应用局限性，旨在为功能化脂质体的研究与应用提供参考。

关键词：脂质体；抗肿瘤药；表面修饰；刺激响应；主动靶向；仿生涂层；研究进展

中图分类号：R944.9；R979.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)01-0042-07

引用：殷昕宇, 李雨婷, 何　军. 功能化脂质体在抗肿瘤药递送中的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(1): 42-48.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.01.003

Research Progress of Functionalized Liposomes in Delivery of Antineoplastics

YIN Xinyu, LI Yuting, HE Jun*

(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Liposomes are widely used in drug delivery due to their excellent biocompatibility and surface modifiability. Functionalized liposomes represent a key research direction in liposome technology. This review summarizes surface modification strategies for functionalized liposomes, including stimuli-responsive(pH value, redox, enzyme, and thermal/magnetic/optical/acoustic triggers), active targeting(antibody/aptamer/peptide), and biomimetic coatings, along with their applications in drug delivery. It also analyzes the limitations of functionalized liposomes, aiming to provide a reference for further research and application in this field.

Key Words: liposome; antineoplastics; surface modification; stimuli-responsive; active targeting; biomimetic coating; research progress

脂质体是由磷脂分子通过自组装形成的球形或多层膜结构，通常由二酰基链磷脂组成，具有与天然细胞膜相似的双分子层结构[1]。最初，脂质体被用作模拟红细胞膜等生物膜的人工载体系统，随后被作为酶或药物的载体[2]。1995 年，Caelyx/Doxil® 成为首个获 FDA 批准的纳米药物，采用 PEG 修饰负载多柔比星（doxycycline，DOX）的脂质体，成功延长了药物的血液半衰期，并通过 EPR 效应被动靶向肿瘤，用于治疗卵巢癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤。

脂质体作为临床应用非常成熟的脂质纳米载体，具有高生物相容性、高生物降解性、低毒性等优良特性，广泛应用于眼部[3]、肺部[4]、透皮[5]药物递送。脂质体作为药物递送平台，能改善药物的药代动力学和生物分布，减少酶降解的影响和药物对正常细胞的毒性[6]。目前有多款脂质体产品上市并用于临床治疗，但这些脂质体产品应用的局限性日益凸显。一方面，为了延长半衰期而引入的 PEG 化修饰虽然减少了网状内皮系统（reticulo-endothelial system，

收稿日期：2025-04-10

基金项目：上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项项目（23S41900200）、细胞与基因治疗专项项目（23J21900600）、生物医药创新发展项目（24S11902800）、上海市专业技术服务平台建设项目（23DZ2292600）

作者简介：殷昕宇，硕士研究生，专业方向：新型给药系统。

通信作者：何　军，研究员，博士生导师，从事新型给药系统的研究。

RES）的清除，却阻碍了靶细胞的摄取和内体逃逸；另一方面，追求载体在血液中的高稳定性往往会导致药物在病灶部位的释放不充分[7]。此外，重复给药诱发的加速血液清除（accelerated blood clearance，ABC）现象更是限制了其在慢性病长程治疗中的疗效[8]。因此，将脂质体转化为高效的靶向治疗系统仍面临技术挑战。

功能化脂质体是在传统脂质体基础上，通过表面结构修饰，使其具备靶向识别、环境响应、长循环和细胞穿透等特定功能[9]。常见的修饰策略包括引入刺激响应材料（如具备 pH 值、氧化还原、酶敏感性基团的物质）[10]控制药物释放，引入配体（如抗体、适配体、糖类、小分子等）[11]实现主动靶向，通过聚合物包覆[12]和细胞膜仿生结构[13]增强体内稳定性与组织穿透性等。通过这种修饰策略，可显著提升脂质体在靶部位的蓄积水平，降低非靶组织毒性，在肿瘤、炎症、自身免疫及感染性疾病等复杂微环境中具有较大应用潜力。本文简述了功能化脂质体的几类常见表面修饰方式，探讨了结构设计与作用机制的关联，并介绍了脂质体药物递送应用研究的相关进展。

1 刺激响应性功能化

此类功能化脂质体可根据内源性刺激（如 pH 值、氧化还原、酶）或外源性刺激（光、温度、磁场和超声）实现结构变化或药物选择性释放，从而提高药物在病灶部位的聚集与疗效，可用于肿瘤、炎症及感染等疾病治疗。然而，响应速率受病灶环境差异影响较大，材料稳定性和安全性仍是限制其进一步临床转化的关键问题。

1.1 内源性刺激响应

1.1.1 pH 响应性脂质体

pH 响应性脂质体主要由中性脂质［如 1,2- 二油酰 -sn- 甘油 -3- 磷脂酰乙醇胺（1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine，DOPE）、1,2- 二油酰基 -sn- 甘油 -3- 磷酸胆碱（1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine，DOPC）］和弱酸性亲水性脂质［如琥珀酸胆固醇单酯（cholesteryl hemisuccinate，CHEMS）］组成，通过在脂质体膜或表面引入酸敏感化学键（如腙、缩醛 / 酮、酯）或可质子化基团，能实现在肿瘤微环境或内体 / 溶酶体的弱酸条件下的壳层剥离、膜不稳定化或连接键断裂，靶向性地释放药物，从而提升治疗效果。

ZHAO 等[14]基于双 pH 响应肽（dual pH-responsive peptide，DPRP）开发了共递送 Polo 样激酶 -1（Polo-like kinase-1，PLK-1）siRNA 与多西他赛（docetaxel，DTX）的 pH 响应性脂质体系统（D-Lsi/DTX）。DPRP 包含 2 个关键功能域：细胞穿透结构域（富含碱性氨基酸，如聚精氨酸）和聚阴离子屏蔽结构域（如 ehG 序列）。在生理 pH 环境中，ehG 结构域通过静电作用或构象变化屏蔽前者活性，降低非特异性相互作用；而在低 pH 环境中，ehG 结构域发生去质子化或构象改变，暴露细胞穿透结构域，增强脂质体对肿瘤细胞的穿透能力、内吞效率及内体逃逸效率。与未修饰脂质体组相比，在弱酸性条件下，DPRP 修饰提升了 D-Lsi/DTX 在三维人乳腺癌细胞（MCF-7 细胞）肿瘤球中的渗透率，能有效抑制肿瘤细胞生长。

1.1.2 氧化还原响应性脂质体

引入对活性氧（reactive oxygen species，ROS）响应性官能团（如硼酸酯、硫醚键、硫酮键、二硫键、二硒键等），可使脂质体膜结构在特定还原或氧化环境下发生键断裂或相变，实现药物的精准释放。但 ROS 较高的非靶组织可能也会使该类脂质体释放药物，导致脱靶；并且 ROS 响应官能团的降解产物可能会引起较高的细胞毒性。目前的研究聚焦于调节 ROS 的灵敏度阈值或采用“隐形”涂层来解决这些问题[15]。

LIU 等[16]通过硫酮键将 PEG 偶联至 1,2- 二硬酯酰 -sn- 甘油 -3- 磷酰乙醇胺（1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine，DSPE）上，构建了负载核转录因子红系 2 相关因子 2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）激动药富马酸二甲酯的 ROS 响应性吸入脂质体。在高 ROS 环境中，硫原子被氧化，导致硫酮键裂解、药物释放。肺纤维化模型小鼠试验结果显示，与游离富马酸二甲酯治疗组相比，ROS 响应性脂质体治疗组能

更有效地上调 Nrf2 信号通路，抑制转化生长因子 β（transforming growth factor-β，TGF-β）和 ROS 生成，从而减缓肺纤维化的进展。

传统阳离子脂质体具有较高的细胞摄取率，但较高的毒性限制了其应用。LOU 等[17]设计了一种硼酸酯 - 掩蔽型胍基脂质（boronate-caged guanidine lipid），在高 ROS 条件下，该脂质可分解为带有胍基的阳离子脂质。与未修饰阳离子脂质相比，黑色素瘤细胞（A375 细胞）对该脂质的细胞摄取率提升了约 2 倍。该研究为 ROS 响应性脂质体的设计提供了一种新思路。

1.1.3 酶响应性脂质体

酶响应性脂质体通常利用肿瘤或炎症部位特异性高表达的酶类［如磷脂酶（phospholipase，PL）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMPs）、组织蛋白酶和酯酶等］来触发药物释放。一般存在两种释药方式：一是，通过酶作用破坏脂质体的一级结构释放药物；二是，通过酶激活脂质体内的前药来释放活性药物[18]。

分泌型磷脂酶 A_2（secretory phospholipase A_2，$sPLA_2$）通过水解脂质体中磷脂的 sn-2 酯键，生成溶血磷脂和游离脂肪酸，从而干扰脂质体膜的稳定性，促使药物释放。SU 等[19]将甘草次酸（glycyrrhetic acid，GA）修饰于磷脂酰胆碱上，构建了负载奥沙利铂的酶响应性脂质体。与传统脂质体相比，该酶响应性脂质体在体外对人结肠癌细胞（COLO 205 细胞）的生长抑制能力提升了约 23%。

在脂质体中引入脂质 - 前药偶联物，可降低抗肿瘤药的毒性，并通过被靶组织中高表达的内源性酶选择性降解从而实现药物控释。SHCHEGRAVINA 等[20]合成了可对 $sPLA_2$ 响应性激活的秋水仙碱 - 磷脂前药，并构建了酶响应性脂质体递送系统，以增强秋水仙碱 - 磷脂前药的细胞摄取率，使其能被胞内的 $sPLA_2$ 水解、释放药物，为秋水仙碱的靶向递送提供了新策略。

负载顺铂的 $sPLA_2$ 响应性脂质体 LiPlaCis 曾于 2008 和 2022 年进入临床研究，但由于严重的肾毒性和急性输液反应而被终止。未来，酶响应性脂质体的开发应聚焦于提高酶识别的特异性与响应精度，并提升生物相容性与安全性。

1.2 外源性刺激响应

温度响应性脂质体通常由相变温度较低的 DOPC、1,2- 二肉豆蔻酰 -sn- 甘油 -3- 磷脂酰胆碱（1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine，DMPC）、DOPE 和 1,2- 二棕榈酰 -sn- 甘油 -3- 磷脂酰胆碱（1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine，DPPC）等构成。其中，DPPC 与其他磷脂的配方组成是温敏脂质体的主要研究方向。MASWADEH 等[21]构建了由不同比例的 DPPC、1,2- 二硬脂酰 -sn- 甘油 -3- 磷酸胆碱（1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine，DSPC）和 1,2- 双（二苯基膦）乙烷［1,2-bis（diphenylphosphino）ethane，DPPE］-PEG5000 组成的负载顺铂和 DOX 的脂质体。结果表明，在 42 ℃时，与游离顺铂及在 37 ℃下的顺铂温敏性脂质体治疗组相比，该脂质体治疗组的 IC_{50} 分别降至 1/35 以下和 1/12 以下，对小鼠肿瘤增长抑制效果更好。

在脂质体中引入磁性纳米颗粒可构建磁响应性脂质体。当磁性纳米颗粒暴露于交变磁场时，会产生磁滞损失和涡流损失，将磁能迅速转化为局部热量，使磷脂达到相变温度，从而破坏膜结构、释放药物。氧化铁超顺磁性纳米粒子因表面易修饰而较为常用[22]。DAI 等[23]将氧化铁超顺磁性纳米颗粒和 DOX 共载于脂质体中；在交变磁场的作用下，该脂质体能在 30 s 内热响应性释放约 45% 剂量的 DOX，说明其有望实现对肿瘤部位的靶向及药物的快速释放。

光响应性脂质体利用光响应材料在近红外光照射下产生的热量，使脂质体中的磷脂发生相变，从而释放药物。XUE 等[24]将碳量子点、吲哚菁绿和 DOX 共载于叶酸修饰的脂质体中，通过光触发药物释放，并联合碳量子点的光热疗法，实现了光热 - 化疗的协同治疗。

超声响应性脂质体则能利用超声引起的空化、局部升温与声穿孔效应，使脂质体膜结构发生变化，实现药物的可控释放与高效细胞摄取。WANG 等[25]构建了一种可重构靶向脂质体，超声可触发其由纳

米滴转变为微泡并剥离蛋白冠，从而重新暴露出被遮蔽的靶向肽，实现肿瘤靶向及渗透。

2 新型靶向配体修饰

靶向配体修饰脂质体常通过在载体表面引入能特异识别细胞受体的配体，实现主动介导的精准递送，从而显著提升药物在病灶组织的摄取与蓄积。该类脂质体在肿瘤、免疫治疗及跨屏障给药等场景中应用广泛，具有效率高、选择性强的优势。需要注意的是，该类脂质体在体内的表现易受蛋白冠吸附、配体构象失活及 RES 清除等影响，且靶向效果也与配体密度、连接策略与空间暴露情况等因素有关。

2.1 抗体修饰

在脂质体表面修饰单克隆抗体或其功能性片段（如 Fab/Fab' 和单链可变片段等），可赋予其靶向性 [26]。抗体修饰脂质体的制备包括后插入法（脂质体制备前将抗体与马来酰亚胺和巯基等基团连接，生成抗体 - 脂质偶联物）和后结合法（在脂质体制备完成后，直接将抗体与脂质体表面的活性脂质基团进行共价偶联）。

与抗体偶联药物相比，抗体修饰脂质体具有更高的载药量，并可共递送多种药物，但存在工艺复杂、易被 RES 清除等问题 [27]。ZHAO 等 [28] 构建了修饰黏蛋白 1（mucin 1，MUC1）与 PD-L1 双抗体的 DOX 脂质体，以避免单一抗体与抗原结合过程中的受体饱和问题。与未修饰脂质体治疗组相比，抗体修饰脂质体治疗组在过表达 PD-L1 和 MUC1 受体的人肺腺癌细胞（NCI-H441 细胞）中，DOX 的细胞摄取率提升了约 20%。

2.2 适配体修饰

适配体是一类能特异性、高亲和力地结合靶标的单链 DNA 或 RNA 的寡核苷酸，被广泛用于药物递送系统的表面修饰 [29]。与抗体相比，适配体免疫原性低、易修饰且价格低廉，但稳定性较差 [30]。适配体与脂质体的结合方式主要包括疏水作用 [31]、静电吸附 [32] 和共价偶联。

NSAIRAT 等 [33] 利用疏水作用将抗核仁蛋白 AS1411 与胆固醇连接，构建了负载姜黄素的靶向脂质体。体外细胞试验结果显示，与未修饰姜黄素脂质体处理组相比，修饰脂质体处理组在人乳腺癌细胞（MCF-7 细胞与 MDA-MB-231 细胞）中，姜黄素的细胞摄取率提升约 20%。

静电吸附法制备工艺简便，但脂质体稳定性受生理环境中离子浓度、血清蛋白等因素的影响较大，适配体可能会从脂质体表面脱落。因此，常通过在脂质体表面进行 PEG 修饰来减少非特异性吸附，抑制蛋白冠形成；同时通过优化阳离子脂质的用量，提高适配体的稳定性 [34]。ZHAO 等 [35] 制备了修饰上皮细胞黏附分子的阳离子脂质体，并用于负载 miR-139-5p（属于非编码小 RNA 家族，在肿瘤发生和发展中起关键调控作用），以提高靶向性与膜融合效率。体内外试验结果显示，该脂质体能显著抑制一种或多种结直肠癌细胞系的增殖、迁移和侵袭能力，且对人回盲肠癌（HCT8 细胞）皮下移植瘤小鼠模型具有显著的抑瘤效果。

适配体与脂质体可通过点击化学，以酰胺键、二硫键、硫醚键和腙键等共价偶联。通过巯基 - 马来酰亚胺交联反应形成硫醚键，将适配体共价偶联到脂质体表面是构建适配体修饰脂质体的常用方法。但马来酰亚胺基团易被水解，活性受碱性条件及制备工艺的影响；此外，该偶联反应中巯基易被氧化成二硫键，导致配体二聚化 [36]。

2.3 肽类修饰

与抗体和适配体相比，肽类配体不仅能介导细胞的特异性识别，还能促进药物跨越生物屏障，但仍存在体内酶解稳定性差和免疫原性大等问题 [37]。目前常用于脂质体修饰的肽类有细胞靶向肽（cell-targeting peptides，CTPs）和细胞穿膜肽（cell-penetrating peptides，CPPs），一般通过二硫键和硫酯键与脂质体共价连接。

精氨酸 - 甘氨酸 - 天冬氨酸（Arg-Gly-Asp，RGD）肽是 CTPs 的主要代表之一，能特异性结合在肿瘤细胞和肿瘤血管内皮细胞表面高表达的整合素家族受体（如 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$）上，从而介导脂质体通过受体介导的内吞作用进入细胞 [38]。CTPs 的靶向效率高度依赖于其在脂质体表面的暴露程度及空间

构象，通常受到连接臂长度、柔性以及偶联化学位点选择的影响[39]。MA 等[40]构建了 iRGD 介导靶向胃癌及 ROS/pH 值双重响应性纳米脂质体，以克服单一疗法的局限性。体内外试验结果显示，所得制品能通过多种途径主动靶向胃癌细胞，提升治疗效果。

人类免疫缺陷病毒 1 型 - 反式转录激活因子富含阳离子氨基酸（如精氨酸和赖氨酸），易与细胞膜表面带负电的糖蛋白和脂质相互作用，诱导内吞或直接穿膜，是经典的 CPPs[41]。CPPs 在增强药物胞内递送，特别是跨越 BBB 等生理屏障方面潜力巨大，但缺乏细胞特异性，可能导致药物在非靶向组织蓄积，产生潜在毒性[42]。对此，YANG 等[43]构建了仅在肿瘤特定微环境中经基质金属蛋白酶酶切后活化的激活型 CPPs，有效提高了递送效率。

3　仿生脂质体

仿生脂质体是将天然细胞膜（如红细胞膜、免疫细胞膜或肿瘤细胞膜）包覆于合成脂质体表面的杂化纳米递送系统。因为保留了源细胞表面的关键蛋白和糖缀合物，仿生脂质体能模拟源细胞在体内的生物学行为，包括逃避 RES 清除、延长血液循环中的半衰期，以及利用膜表面特定的黏附因子实现靶向递送[44]。LUO 等[45]设计了一种结合肿瘤细胞膜与细菌外膜囊泡的免疫调节纳米脂质体，并用于负载 PD-L1 抑制剂 (JQ-1)。研究结果显示，该纳米脂质体可降低抗原呈递细胞表面 PD-L1 的表达，改善肿瘤免疫微环境并提升抗肿瘤免疫反应。

尽管细胞仿生脂质体在特定方面展现出显著优势，但细胞膜的实际包被率低于 20%，仅有约 0.7% 的粒子能到达实体瘤；并且，该类脂质体尚缺乏相关质量标准，影响了其工业化进程[46]。未来，仿生脂质体的研究应聚焦于提高细胞膜及其成分与脂质体的融合率，从而改善靶向效率。

4　总结与展望

通过表面功能化修饰，可得到具备独特靶向递送能力、低免疫原性与良好生物相容性的功能化脂质体，在抗肿瘤药物递送领域展现出巨大潜力。尽管功能化脂质体的免疫原性较低，但表面修饰可能会引发新的免疫反应。例如：PEG 修饰脂质体可有效延长体内循环时间，但长期使用可能引发免疫反应，特别是抗 PEG 抗体的生成将加速脂质体清除，降低治疗效果。此外，功能化脂质体上的靶向配体（如抗体、肽等）可能激活宿主的免疫系统，导致非特异性免疫反应或引发炎症反应[47]。因此，在功能化脂质体的开发进程中，设计并开发具备多重响应能力、低免疫原性与低毒性的材料，是该领域的重要研究方向。随着新型材料的涌现及相关技术的持续进步，功能化脂质体有望在药物递送领域发挥更为关键的作用。

参考文献：

[1] NSAIRAT H, KHATER D, SAYED U, *et al*. Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications [J]. *Heliyon*, 2022, **8**(5): e09394.

[2] HAXBY J A, GÖTZE O, MÜLLER-EBERHARD H J, *et al*. Release of trapped marker from liposomes by the action of purified complement components [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1969, **64**(1): 290-295.

[3] ZHU X M, LI S H, HUANG J H, *et al*. FRET-based analysis on the fate of liposome and cyclodextrin@liposome nanocomposites from ocular surface to the posterior segment of the eye [J]. *J Control Release*, 2025, **377**: 794-809.

[4] ARBER RAVIV S, ALYAN M, EGOROV E, *et al*. Lung targeted liposomes for treating ARDS [J]. *J Control Release*, 2022, **346**: 421-433.

[5] ZOU L L, DING W P, ZHANG Y Y, *et al*. Peptide-modified vemurafenib-loaded liposomes for targeted inhibition of melanoma via the skin [J]. *Biomaterials*, 2018, **182**: 1-12.

[6] CHENG Z, HUANG H C, YIN M L, *et al*. Applications of liposomes and lipid nanoparticles in cancer therapy: current advances and prospects [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, **14**(1): 11.

[7] QHATTAL H S S, HYE T, ALALI A, *et al*. Hyaluronan polymer length, grafting density, and surface poly(ethylene glycol) coating influence *in vivo* circulation and tumor targeting of hyaluronan-grafted liposomes [J]. *ACS Nano*, 2014, **8**(6): 5423-5240.

[8] KOZMA G T, SHIMIZU T, ISHIDA T, *et al*. Anti-PEG antibodies: properties, formation, testing and role in adverse

immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, **154-155**: 163-175.

[9] YUBA E. Development of functional liposomes by modification of stimuli-responsive materials and their biomedical applications [J]. *J Mater Chem B*, 2020, **8**(6): 1093-1107.

[10] CHEN C X, GAO K M, LIAN H, *et al*. Single-particle characterization of theranostic liposomes with stimulus sensing and controlled drug release properties [J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, **131**: 185-192.

[11] BELHADJ Z, YING M, CAO X, *et al*. Design of Y-shaped targeting material for liposome-based multifunctional glioblastoma-targeted drug delivery [J]. *J Control Release*, 2017, **255**: 132-141.

[12] JAUDOIN C, GRILLO I, COUSIN F, *et al*. Hybrid systems combining liposomes and entangled hyaluronic acid chains: influence of liposome surface and drug encapsulation on the microstructure [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, **628**(Pt B): 995-1007.

[13] de WEERD S, RUITER E A, CALICCHIA E, *et al*. Optimization of cell membrane purification for the preparation and characterization of cell membrane liposomes [J]. *Small Methods*, 2024, **8**(12): e2400498.

[14] ZHAO T, LIANG C, ZHAO Y R, *et al*. Multistage pH-responsive codelivery liposomal platform for synergistic cancer therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 177.

[15] MUSTAFA M B, LOU J C, BEST M D. Development of ROS-responsive liposomes toward targeted drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2025, **22**(11): 1709-1725.

[16] LIU J Z, WU Z H, LIU Y D, *et al*. ROS-responsive liposomes as an inhaled drug delivery nanoplatform for idiopathic pulmonary fibrosis treatment via Nrf2 signaling [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 213.

[17] LOU J, QUALLS M L, HUDSON M M, *et al*. Reactive oxygen species (ROS) activated liposomal cell delivery using a boronate-caged guanidine lipid [J]. *Chemistry*, 2022, **28**(46): e202201057.

[18] TSENG Y C, SONG J Q, ZHANG J H, *et al*. Chemomechanical communication between liposomes based on enzyme cascades [J]. *J Am Chem Soc*, 2024, **146**(23): 16097-16104.

[19] SU Z C, LIU Y J. Responsiveness of glycyrrhetinic acid modified liposome toward secretory phospholipase A_2 and its growth inhibitory in Colo205 cells [J]. *J Liposome Res*, 2025, **35**(2): 188-196.

[20] SHCHEGRAVINA E S, TRETIAKOVA D S, ALEKSEEVA A S, *et al*. Phospholipidic colchicinoids as promising prodrugs incorporated into enzyme-responsive liposomes: chemical, biophysical, and enzymological aspects [J]. *Bioconjug Chem*, 2019, **30**(4): 1098-1113.

[21] MASWADEH H, KHAN A, ALORAINY M S, *et al*. *In vitro* and *in vivo* activity of thermosensitive liposomes loaded with doxorubicin and cisplatin [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2022, **48**(4): 158-168.

[22] FATTAHI NAFCHI R, AHMADI R, HEYDARI M, *et al*. *In vitro* study: synthesis and evaluation of Fe_3O_4/CQD magnetic/fluorescent nanocomposites for targeted drug delivery, MRI, and cancer cell labeling applications [J]. *Langmuir*, 2022, **38**(12): 3804-3816.

[23] DAI M, WU C, FANG H M, *et al*. Thermo-responsive magnetic liposomes for hyperthermia-triggered local drug delivery [J]. *J Microencapsul*, 2017, **34**(4): 408-415.

[24] XUE X, FANG T, YIN L Y, *et al*. Multistage delivery of CDs-DOX/ICG-loaded liposome for highly penetration and effective chemo-photothermal combination therapy [J]. *Drug Deliv*, 2018, **25**(1): 1826-1839.

[25] WANG G W, JIANG Y F, XU J J, *et al*. Unraveling the plasma protein corona by ultrasonic cavitation augments active-transporting of liposome in solid tumor [J]. *Adv Mater*, 2023, **35**(9): e2207271.

[26] LIU L, TU B, SUN Y, *et al*. Nanobody-based drug delivery systems for cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2025, **381**: 113562.

[27] HIRATA Y, TASHIMA R, MITSUHASHI N, *et al*. A simple, fast, and orientation-controllable technology for preparing antibody-modified liposomes [J]. *Int J Pharm*, 2021, **607**: 120966.

[28] ZHAO S Z, XUAN C L, DIAO W B, *et al*. Study on the construction and anti-tumor effect of aPDL1/aMUC1 double antibody modification of doxorubicin liposome [J]. *ACS Omega*, 2025, **10**(10): 10107-10121.

[29] HUANG J, CHEN X X, FU X K, *et al*. Advances in aptamer-based biomarker discovery [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 659760.

[30] BOHRMANN L, BURGHARDT T, RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ C, *et al*. Quantitative evaluation of a multimodal aptamer-targeted long-circulating polymer for tumor targeting [J]. *ACS Omega*, 2023, **8**(12): 11003-

11020.

[31] RAO Y, TARIQ M, WANG M X, *et al*. Preparation and characterization of bionics oleosomes with high loading efficiency: the enhancement of hydrophobic space and the effect of cholesterol [J]. *Food Chem*, 2024, **457**: 140181.

[32] PATEL D, SOLANKI J, KHER M M, *et al*. A review: surface engineering of lipid-based drug delivery systems [J]. *Small*, 2024, **20**(43): e2401990.

[33] NSAIRAT H, MAHMOUD I S, ODEH F, *et al*. Grafting of anti-nucleolin aptamer into preformed and remotely loaded liposomes through aptamer-cholesterol post-insertion [J]. *RSC Adv*, 2020, **10**(59): 36219-36229.

[34] GASTON J P, MEEPAT S, ISLAM M S, *et al*. The effect of PEGylation on surface tethering of liposomes via DNA nanotechnology [J]. *J Lipid Res*, 2025, **11**: 100940

[35] ZHAO Y Y, XU J J, LE V M, *et al*. EpCAM aptamer-functionalized cationic liposome-based nanoparticles loaded with miR-139-5p for targeted therapy in colorectal cancer [J]. *Mol Pharm*, 2019, **16**(11): 4696-4710.

[36] FRANCIAN A, MANN K, KULLBERG M. Complement C3-dependent uptake of targeted liposomes into human macrophages, B cells, dendritic cells, neutrophils, and MDSCs [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, **12**: 5149-5161.

[37] SONJU J J, DAHAL A, SINGH S S, *et al*. Peptide-functionalized liposomes as therapeutic and diagnostic tools for cancer treatment [J]. *J Control Release*, 2021, **329**: 624-644.

[38] MOUSAVIZADEH A, JABBARI A, AKRAMI M, *et al*. Cell targeting peptides as smart ligands for targeting of therapeutic or diagnostic agents: a systematic review [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, **158**: 507-517.

[39] ASCHMANN D, KNOL R A, KROS A. Lipid-based nanoparticle functionalization with coiled-coil peptides for *in vitro* and *in vivo* drug delivery [J]. *Acc Chem Res*, 2024, **57**(8): 1098-1110.

[40] MA C H, GAO L, SONG K W, *et al*. Targeted dual-responsive liposomes co-deliver jolkinolide B and Ce6 to synergistically enhance the photodynamic/immunotherapy efficacy in gastric cancer through the PANoptosis pathway [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2025, **12**(29): e02289.

[41] WU B H, LI M S, LI K K, *et al*. Cell penetrating peptide TAT-functionalized liposomes for efficient ophthalmic delivery of flurbiprofen: penetration and its underlying mechanism, retention, anti-inflammation and biocompatibility [J]. *Int J Pharm*, 2021, **598**: 120405.

[42] BLADES R, ITTNER L M, TIETZ O. Peptides for trans-blood-brain barrier delivery [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2023, **66**(9): 237-248.

[43] YANG S J, XUE B R, ZHANG Y F, *et al*. Engineered extracellular vesicles from antler blastema progenitor cells: a therapeutic choice for spinal cord injury [J]. *ACS Nano*, 2025, **19**(6): 5995-6013.

[44] YANG Z G, SHI J F, XIE J, *et al*. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, **4**(1): 69-83.

[45] LUO X L, LI C L, GUO Z F, *et al*. Bacterial and cancerous cell membrane fused liposome coordinates with PD-L1 inhibitor for cancer immunotherapy [J]. *Nano Res*, 2024, **17**(9): 8389-8401.

[46] LIU L Z, BAI X, MARTIKAINEN M V, *et al*. Cell membrane coating integrity affects the internalization mechanism of biomimetic nanoparticles [J]. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 5726.

[47] LV S X, SYLVESTRE M, SONG K F, *et al*. Development of D-melittin polymeric nanoparticles for anti-cancer treatment [J]. *Biomaterials*, 2021, **277**: 121076.