杂合外泌体囊泡作为药物递送载体的研究进展

芦晓红，赵　源*，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：外泌体是一种由细胞分泌的纳米囊泡，作为天然来源的药物载体受到研究者的广泛关注，具有良好的生物相容性、低免疫原性、靶向性和长循环性，但载药量较低。将外泌体与人工合成的纳米载体杂合，构建杂合外泌体囊泡，不仅可以保留外泌体的原有优势，还可通过引入人工纳米载体来增加载药量、获得新的生物学功能，具有良好的药物递送应用价值。该文全面总结了目前构建杂合外泌体囊泡所使用的外泌体和纳米载体的种类，并归纳整理了制备方法，探讨了杂合外泌体囊泡作为纳米药物递送系统的优势和其需要解决的关键共性问题。

关键词：外泌体；杂合外泌体囊泡；纳米药物递送系统

中图分类号：R945　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-1020-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.005

Research Progress of Hybrid Exosome Vesicles Applied as Drug Delivery Carriers

LU Xiaohong, ZHAO Yuan*, HE Jun*

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

ABSTRACT: Exosomes are nanovesicles secreted by cells. As a natural drug carrier, exosomes have attracted extensive attention from researchers. Exosomes show good biocompatibility, low immunogenicity, targeting, and long-circulating, but low drug-loading capacity. Hybridizing exosomes with synthetic nanocarriers to construct hybrid exosome vesicles can not only retain the original advantages of exosomes but also improve the drug-loading capacity and obtain new biological functions. This review comprehensively summarizes the different types of exosomes and nanocarriers used in the construction of hybrid exosome vesicles, concludes the related preparation methods, and discusses the advantages of the hybrid exosome vesicles as nanoscale drug delivery systems and their critical common problems that need to be solved.

Key Words: exosome; hybrid exosome vesicle; nano-drug delivery system

20 世纪 90 年代，多柔比星脂质体（Doxil®）的上市标志着药物递送系统进入纳米时代。从最初用于恶性肿瘤治疗的脂质体到最新用于制备新型冠状病毒 mRNA 疫苗的脂质纳米粒，纳米载药递送系统取得了长足的进展。然而，这些外源性的纳米载药系统存在一定的局限性，如聚乙二醇（PEG）修饰脂质体的血液清除加速效应、脂质纳米粒的免疫原性等。为改善这些问题，研究者将目光转到内源性纳米载体上。

外泌体是一种由细胞分泌的、直径为 30 ～ 150 nm 的内源性纳米囊泡，在体内参与信号传递、物质运输等生理过程[1]。相比于人工合成的纳米载体，外泌体具有良好的生物相容性、低免疫原性、靶向性、长循环性以及可透过血脑屏障等独特的优势，被认为是新一代的天然纳米药物递送载体。然而，载药量低等问题限制了外泌体作为药物递送载体的应用。

收稿日期：2023-04-20

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)

作者简介：芦晓红(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：新型注射剂的研究。

通信作者：赵　源(1987—)，男，助理研究员，从事新型注射剂的研究。

E-mail：ywwm@hotmail.com

何　军(1976—)，男，研究员，博士生导师，从事新型注射给药系统产业化关键技术的研究。

E-mail：chinaynhe@163.com

近年来，有学者提出将外泌体与人工合成的纳米载体通过融合或包裹的方式制备成杂合外泌体囊泡，不仅可保留外泌体原有的独特优势，如靶向性、高生物相容性等，也可整合合成纳米载体的优点，如较高的载药量[2]，以及光热治疗、成像示踪等新功能[3—5]，为外泌体在药物递送中的应用提供了新的思路。本研究介绍了目前用于构建杂合外泌体囊泡纳米载体的外泌体的组成和细胞来源，汇总了杂合外泌体囊泡的制备方法，探讨了杂合外泌体囊泡作为纳米药物递送系统的优势和其需要解决的关键共性问题。

1 外泌体的组成和细胞来源

外泌体由母细胞膜内陷形成的内吞小泡向内出芽萌发形成多囊泡体，与细胞膜融合后释放到细胞外形成[1]。其形成过程中会继承母细胞的特定蛋白、脂质、核酸等成分，如膜表面可参与信号转导的膜蛋白、脂筏标志蛋白和膜运输相关蛋白等[6]。与细胞膜相比，外泌体膜中磷脂酰丝氨酸的含量更高，可促进外泌体被受体细胞摄取[7]。这些继承于母细胞来源的膜蛋白、膜脂质等是外泌体发挥功能的重要组件。

不同细胞来源的外泌体具有与母细胞相关的特异性组分，具有不同的生理学特点[8]，如表 1 所示。红细胞来源外泌体的膜表面携带整合素相关蛋白 CD47 等，可促进免疫逃逸，所构建的杂合外泌体囊泡可实现血液长循环[9]。免疫细胞来源的外泌体，富含多种具有免疫功能的蛋白质，可向 T 细胞呈递抗原，激活免疫反应，并具有潜在的肿瘤靶向性，所构建的杂合外泌体囊泡可用于肿瘤免疫治疗[3]。间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）来源的外泌体产量高、生物相容性好、免疫原性低，是目前临床试验中常采用的外泌体类型，所构建的杂合外泌体囊泡免疫原性低，且易被肿瘤细胞摄取[10]。肿瘤来源的外泌体含有与母细胞相似的蛋白质和脂类成分，有归巢性，所构建的杂合外泌体囊泡可实现肿瘤靶向递送[4]。外泌体的功能组分与母细胞类型息息相关，因此构建杂合外泌体囊泡时需根据各种外泌体的生理学特点，同时结合治疗目的针对性地选择合适细胞来源的外泌体。

2 用于构建杂合外泌体囊泡的纳米载体

用于构建杂合外泌体囊泡的人工合成纳米载体主要为脂质体、金属纳米载体、二氧化硅载体、聚合物纳米载体等。

2.1 脂质体

脂质体与外泌体均由磷脂双分子层组成，可通过融合的方式，形成一个新的脂质重组的杂合外泌体囊泡。功能性脂质可通过脂质融合引入，实现对外泌体的灵活修饰，有助于丰富其膜组分。同时，脂质体作为较成熟的载药体系，具有较高的药物包封率，可显著提高杂合外泌体囊泡的载药量。有研究[2]显示，与脂质体杂合的外泌体囊泡对 miRNA 拮抗药的包封率高达 97.63%，而通过共孵育或电穿孔方式进行外泌体的药物装载，包封率仅分别为 9.58%和 33.66%。

2.2 金属纳米载体

铁纳米颗粒或金纳米颗粒等金属纳米载体的直径一般小于外泌体，可被外泌体包裹而形成杂合外泌体纳米囊泡，赋予外泌体新功能，实现体内成像诊断及肿瘤的光动力治疗、光热治疗等[3—5]。

2.3 二氧化硅纳米载体

二氧化硅纳米粒子具有独特的介孔结构，也常被用来构建杂合外泌体系统。外泌体包裹二氧化硅

表 1 不同细胞来源外泌体的生理学特点

Tab.1 Physiological Characteristics of Exosomes Derived from Different Cells

细胞来源	优点	缺点	应用
红细胞	无基因水平转移风险；细胞从血液中易获得，具有大规模生产的潜力；膜表面含CD47，可促进免疫逃逸	血型匹配；免疫识别风险	实现血液长循环
干细胞	外泌体产量高；免疫原性低；肿瘤趋向性	细胞繁殖能力有限	低免疫原性；肿瘤靶向递送
免疫细胞	抗原呈递；激活免疫反应；肿瘤趋向性；抗肿瘤特性	外泌体产量较低	肿瘤免疫治疗
肿瘤细胞	生物相容性；肿瘤归巢靶向性	有促进肿瘤生长与转移的风险	肿瘤靶向递送

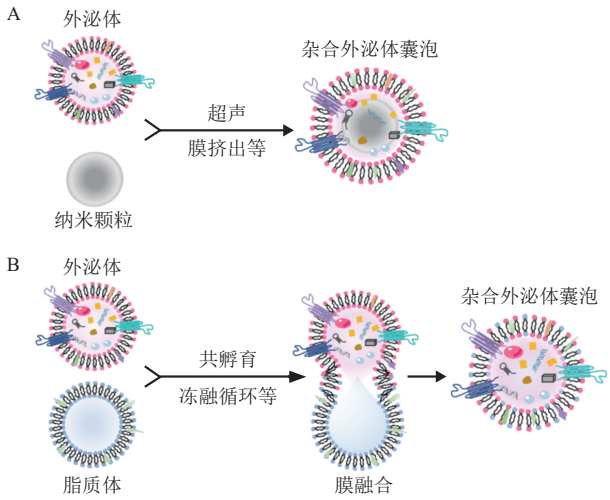
纳米粒子形成的杂合纳米囊泡可实现对多种诊疗药物的封装，如装载化疗药物[11]、荧光染料[12]等，且可实现药物控释。

2.4 聚合物纳米载体

聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物（PLGA）具备良好的生物相容性和生物降解性，其微球和纳米颗粒具备一定的缓释能力，与外泌体杂合得到的纳米囊泡可兼具靶向性、缓控释能力，并可提高细胞摄取[13—14]。

3 杂合外泌体囊泡的制备方法

杂合外泌体囊泡的制备主要有 3 类方法：(1) 细胞内预装载；(2) 通过抗体偶联等方式对外泌体进行表面修饰；(3) 物理方法，通过膜挤出、冻融循环、超声等手段，使外泌体与纳米载体杂合（图 1）。以下将分别进行介绍。



A—外泌体与纳米颗粒杂合；B—外泌体与脂质体杂合。

图 1 杂合外泌体囊泡制备方法示意图

Fig.1 Schematic Diagrams of Preparation Methods of Hybrid Exosome Vesicles

3.1 细胞内预装载

纳米颗粒通过与细胞共孵育而被细胞摄取，即可装载进外泌体，从而获得杂合外泌体囊泡。YONG 等[11]将载多柔比星的多孔硅纳米颗粒与肿瘤细胞共孵育，获得的杂合外泌体囊泡完整保留了外泌体的膜蛋白，使药物的肿瘤蓄积量及渗透量显著增加。

3.2 表面修饰

表面修饰是指将带有特异性抗体或其他官能基团的纳米颗粒直接偶联至外泌体表面。LI 等[15]采用涂覆糖蛋白 A33 抗体的 Fe_3O_4 超顺磁性纳米颗粒对 A33 阳性外泌体进行表面修饰，所得制品可靶向 A33 阳性结肠癌细胞。

3.3 物理方法

3.3.1 膜挤出

膜挤出法是指在一定温度及压力条件下，囊泡在反复穿过膜孔时受到剪切力作用而变形或破裂，随后重新组装的过程。通过膜挤出可有效实现外泌体与金纳米颗粒[16]、氢氧化铁纳米颗粒[17]和超顺磁性氧化铁纳米颗粒[18]等金属纳米载体的杂合。此法还可用于脂质体与外泌体的重新组装，制备新的杂合外泌体囊泡[19]。该法的优势在于可通过调控挤出膜的孔径和挤出次数，使杂合外泌体囊泡的粒度分布具有良好的可控性和重现性。

3.3.2 冻融循环

冻融循环法是将脂质体与外泌体的混合溶液置液氮中快速冷冻，随后在高于磷脂相变温度的条件下解冻，重复操作，使囊泡的膜结构在多次冻融过程中被冰晶破坏，从而使脂质体与外泌体的磷脂膜重组，形成杂合囊泡。SATO 等[20]报道由不同类型脂质构成的脂质体均可通过冻融循环实现与外泌体的高效杂合。

3.3.3 超声

超声的空化效应会破坏外泌体的膜结构，再通过重组而得到杂合外泌体囊泡。有研究[13]采用超声法构建外泌体与 PLGA 纳米颗粒的杂合囊泡，体外表征结果显示所得杂合外泌体囊泡的粒径均一、稳定性较高。

3.3.4 电穿孔

将外泌体暴露于电场中，当电压升高时，脂质膜会形成瞬间孔隙以中和电压差，即发生电穿孔，纳米载体便可经孔隙自由扩散进入外泌体，形成杂合外泌体囊泡。HOOD 等[21]通过该方法实现了外泌体与超顺磁性纳米颗粒的杂合，并加入海藻糖作为保护剂，以减少外泌体由于电穿孔造成的聚集。

3.3.5 PEG 诱导

PEG 诱导法主要用于外泌体与脂质体的杂合。PEG 作为一种强亲水性聚合物，可使水分子聚集，导致磷脂膜表面脱水，迫使外泌体与脂质体膜紧密接触，从而诱导形成杂合外泌体囊泡。PIFFOUX 等[22]研究了外泌体与脂质体融合效率的影响因素，结果显示 PEG 的分子大小和浓度、脂质体双分子层组成以及脂质体与外泌体的比例是关键参数，并证明外泌体和脂质体包裹的内容物在融合过程中没有发生明显的泄漏。与膜挤出、冻融循环或超声等方法相比，PEG 诱导的膜融合杂合方式可更大程度地避免融合过程造成的药物活性成分失活或泄漏。

3.3.6 共孵育

共孵育是指将外泌体与脂质体，按一定比例混合后置室温或 37 ℃孵育一段时间，借助囊泡之间的静电吸引作用来诱导融合。LIN 等[23]将外泌体与脂质体 - 质粒复合物在 37 ℃共孵育 12 h，成功制备了脂质体杂合外泌体囊泡，提供了向 MSCs 递送 CRISPR-Cas9 系统的新策略。

4 杂合外泌体囊泡作为药物递送载体的优势

4.1 免疫逃逸

单核巨噬细胞系统（mononeuclear phagocyte system，MPS）对纳米颗粒的清除作用是阻碍纳米颗粒到达治疗部位的主要原因之一。当纳米颗粒进入体循环，补体蛋白和免疫球蛋白等调理素蛋白会迅速与纳米颗粒结合。随后，巨噬细胞通过识别结合在纳米颗粒表面的调理素蛋白，将纳米颗粒从血液中清除。与合成纳米颗粒不同，外泌体膜表面含有帮助其免疫逃逸的跨膜蛋白，如抗原呈递细胞来源的外泌体膜上高表达补体调节蛋白 CD55 和 CD59，可保护外泌体免受补体蛋白攻击，延长该类外泌体在体内的循环时间[24]。CHENG 等[25]构建了高表达整合素相关蛋白 CD47 的工程外泌体并与脂质体杂合，利用 CD47 与巨噬细胞等免疫细胞的信号调节蛋白 α 结合产生的“别吃我（don’t eat me）”信号，防止杂合外泌体囊泡被吞噬，有利于药物在肿瘤部位富集。综上所述，采用膜表面富含 CD55、CD59 或 CD47 等相关蛋白的外泌体制备的杂合外泌体囊泡，可实现免疫逃逸，延长体内循环时间，增强药物富集。

4.2 克服生物屏障（biological barriers，BBs）

人体中具有各种 BBs，如血脑屏障、血 - 脑脊液屏障、血 - 视网膜屏障等，BBs 提供了机体抵御病原体的保护机制[26]，但同时也阻碍了药物递送至病变部位。

有研究[27]表明，外泌体能携带各种物质通过血脑屏障进入大脑，并可成功地渗透、通过各种 BBs[26]。其中，外泌体的膜蛋白是其透过 BBs 的关键因素。例如，对树突细胞进行工程化设计，获得的膜表面表达狂犬病病毒糖蛋白（RVG）的外泌体可透过血脑屏障，将 siRNA 递送至脑内，实现基因敲除[28]。通过膜挤出法将表达 RVG 的外泌体与金纳米颗粒杂合，所得的杂合外泌体囊泡也具备跨越血脑屏障的能力[29]，可用于脑部疾病的治疗及成像研究。

4.3 增加细胞摄取

外泌体的表面蛋白，如整合素、凝集素或蛋白聚糖、T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域分子 4 等，被认为参与外泌体的细胞摄取[30]。LIU 等[13]构建了 PLGA 纳米颗粒与外泌体的杂合囊泡，与未杂合的外泌体相比，该杂合囊泡刚性增强，细胞摄取量提高了 15.3 倍。杂合外泌体囊泡还可显著增强细胞对核酸药物的摄取，LIN 等[23]研究显示，仅使用脂质体装载质粒无法有效转染 MSCs，而与外泌体杂合后可增强 MSCs 转染效率；用蛋白酶 K 处理后的杂合外泌体囊泡转染效率降低，说明外泌体表面蛋白对杂合外泌体囊泡的细胞摄取至关重要。

4.4 增强靶向性

与合成纳米颗粒相比，外泌体具有归巢性和可调节的靶向性，可通过基因工程，在外泌体表面表达与跨膜蛋白融合的配体或归巢肽，可获得对具有同源受体的细胞的靶向性[31]。例如，过表达大鼠 CXC 趋化因子受体 4（CXCR4）的外泌体具有骨髓趋向性，将其与载药脂质体融合而成的杂合外泌体囊泡可在小鼠股骨中聚集，骨靶向性良好[2]。

表 2 汇总了不同类型的杂合外泌体囊泡的制备

方法及其药物递送优势。

5 总结和展望

本研究主要介绍了杂合外泌体纳米囊泡的基本组成单元和制备方法，并概述了其应用优势。尽管杂合外泌体囊泡在构建下一代外泌体药物递送系统中展现出了独特的优势，但仍需重点关注对杂合外泌体囊泡成药性存在影响的一些关键共性问题，例如：(1) 构建杂合外泌体囊泡的外泌体的来源选择及纯化；(2) 可产业化的杂合方法；(3) 杂合外泌体囊泡的表征，尤其需要关注外泌体表面蛋白和内源性物质的表征；(4) 杂合外泌体囊泡的安全性问题，尽管外泌体已被证明具有良好的生物相容性和低免疫原性，但对杂合外泌体囊泡的潜在毒性和免疫原性还需要更多的研究；(5) 杂合外泌体囊泡的纯化方法，需要开发合适的纯化工艺分离除去未杂合的纳米颗粒或外泌体。

综上所述，杂合外泌体囊泡作为一个新兴的研究领域，其设计理念是通过将 2 种不同的药物载体相结合，整合二者优点以发挥更大的优势。这一领域在面临各种问题和挑战的同时也充满着机遇，相信随着研究的不断深入，杂合外泌体囊泡在纳米药物递送领域会取得更大的进展。

表 2　不同类型杂合外泌体囊泡的药物递送优势

Tab.2　Drug Delivery Advantages of Different Types of Hybrid Exosome Vesicles

纳米载体	外泌体的细胞来源	制备方法	递送的治疗药物	优势
金纳米颗粒	人胎盘 MSCs	细胞内预装载	中空金纳米颗粒	光热治疗[32]
	树突细胞	细胞内预装载	金纳米颗粒	肿瘤免疫治疗、光热治疗[3]
	前列腺癌细胞	细胞内预装载	金纳米颗粒、anti-miR-21	靶向性增强且基因敲除效率提升[4]
铁纳米颗粒	尿液	电穿孔	Fe_3O_4 纳米颗粒、多柔比星	靶向治疗同源前列腺癌[33]
	巨噬细胞	共孵育	Fe_3O_4 纳米颗粒、聚多巴胺、分子信标、亲和素、多柔比星	增强靶向性及多种疗法相结合[34]
脂质体	人胚肾细胞	共孵育	质粒	有效转染 MSCs[23]
	小鼠结肠癌细胞	冻融循环	光热剂和免疫佐剂	温度响应性和近红外控制药物释放[25]
	小鼠胚胎成纤维细胞	膜挤出	antagomiR-188	实现骨靶向治疗[2]
	小鼠成纤维细胞	超声、膜挤出	氯膦酸盐、尼达尼布	增强药物在肺纤维化部位的聚集[35]
	卵巢腺癌顺铂耐药性细胞	超声、膜挤出	雷公藤甲素、miR-497	增加药物的肿瘤富集[36]
硅纳米颗粒	人肝癌细胞	细胞内预装载	多柔比星	增强药物的肿瘤渗透[11]
	小鼠乳腺癌细胞	电穿孔	荧光硅纳米颗粒	靶向前哨淋巴结成像[12]
PLGA 纳米颗粒	人乳腺癌细胞	超声	荧光探针 DiR、DiO	肿瘤靶向[14]

参考文献：

[1] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, **367**(6478): eaau6977.

[2] HU Y, LI X Q, ZHANG Q, *et al*. Exosome-guided bone targeted delivery of antagomiR-188 as an anabolic therapy for bone loss [J]. *Bioact Mater*, 2021, **6**(9): 2905-2913.

[3] ZHANG D, WU T T, QIN X Y, *et al*. Intracellularly generated immunological gold nanoparticles for combinatorial photothermal therapy and immunotherapy against tumor [J]. *Nano Lett*, 2019, **19**(9): 6635-6646.

[4] ALHASAN A H, PATEL P C, CHOI C H J, *et al*. Exosome encased spherical nucleic acid gold nanoparticle conjugates as potent microRNA regulation agents [J]. *Small*, 2014, **10**(1): 186-192.

[5] SANCHO-ALBERO M, ENCABO-BERZOSA M D M, BELTRÁN-VISIEDO M, *et al*. Efficient encapsulation of theranostic nanoparticles in cell-derived exosomes: leveraging the exosomal biogenesis pathway to obtain hollow gold nanoparticle-hybrids [J]. *Nanoscale*, 2019, **11**(40): 18825-18836.

[6] TENG Y, REN Y, HU X, *et al*. MVP-mediated exosomal sorting of miR-193a promotes colon cancer progression [J]. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 14448.

[7] ZABOROWSKI M P, BALAJ L, BREAKEFIELD X O, *et al*. Extracellular vesicles: composition, biological relevance, and methods of study [J]. *Bioscience*, 2015, **65**(8): 783-797.

[8] KIM J, SONG Y, PARK C H, *et al*. Platform technologies and human cell lines for the production of therapeutic

exosomes [J]. *Extracell Vesicles Circ Nucl Acids*, 2021, **2**(1): 3-17.

[9] CHIANGJONG W, NETSIRISAWAN P, HONGENG S, *et al*. Red blood cell extracellular vesicle-based drug delivery: challenges and opportunities [J]. *Front Med* (Lausanne), 2021, **8**: 761362.

[10] ALTANEROVA U, BABINCOVA M, BABINEC P, *et al*. Human mesenchymal stem cell-derived iron oxide exosomes allow targeted ablation of tumor cells via magnetic hyperthermia [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, **12**: 7923.

[11] YONG T Y, ZHANG X Q, BIE N N, *et al*. Tumor exosome-based nanoparticles are efficient drug carriers for chemotherapy [J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 3838.

[12] HAN J F, ZHANG L, CUI M Y, *et al*. Rapid and accurate detection of lymph node metastases enabled through fluorescent silicon nanoparticles-based exosome probes [J]. *Anal Chem*, 2021, **93**(29): 10122-10131.

[13] LIU C, ZHANG W, LI Y K, *et al*. Microfluidic sonication to assemble exosome membrane-coated nanoparticles for immune evasion-mediated targeting [J]. *Nano Lett*, 2019, **19**(11): 7836-7844.

[14] HAN Z W, LV W X, LI Y K, *et al*. Improving tumor targeting of exosomal membrane-coated polymeric nanoparticles by conjugation with aptamers [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, **3**(5): 2666-2673.

[15] LI Y, GAO Y, GONG C N, *et al*. A33 antibody-functionalized exosomes for targeted delivery of doxorubicin against colorectal cancer [J]. *Nanomedicine*, 2018, **14**(7): 1973-1985.

[16] VAN DEUN J, ROUX Q, DEVILLE S, *et al*. Feasibility of mechanical extrusion to coat nanoparticles with extracellular vesicle membranes [J]. *Cells*, 2020, **9**(8): 1797.

[17] BOSE R J C, UDAY KUMAR S, ZENG Y T, *et al*. Tumor cell-derived extracellular vesicle-coated nanocarriers: an efficient theranostic platform for the cancer-specific delivery of anti-miR-21 and imaging agents [J]. *Acs Nano*, 2018, **12**(11): 10817-10832.

[18] KIM H Y, KUMAR H, JO M J, *et al*. Therapeutic efficacy-potentiated and diseased organ-targeting nanovesicles derived from mesenchymal stem cells for spinal cord injury treatment [J]. *Nano Lett*, 2018, **18**(8): 4965-4975.

[19] RAYAMAJHI S, NGUYEN T D T, MARASINI R, *et al*. Macrophage-derived exosome-mimetic hybrid vesicles for tumor targeted drug delivery [J]. *Acta Biomater*, 2019, **94**: 482-494.

[20] SATO Y T, UMEZAKI K, SAWADA S, *et al*. Engineering hybrid exosomes by membrane fusion with liposomes [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**(1): 21933.

[21] HOOD J L, SCOTT M J, WICKLINE S A. Maximizing exosome colloidal stability following electroporation [J]. *Anal Biochem*, 2014, **448**: 41-49.

[22] PIFFOUX M, SILVA A K A, WILHELM C, *et al*. Modification of extracellular vesicles by fusion with liposomes for the design of personalized biogenic drug delivery systems [J]. *Acs Nano*, 2018, **12**(7): 6830-6842.

[23] LIN Y, WU J H, GU W H, *et al*. Exosome-liposome hybrid nanoparticles deliver CRISPR/Cas9 system in MSCs [J]. *Adv Sci*, 2018, **5**(4): 1700611.

[24] CLAYTON A, HARRIS C L, COURT J, *et al*. Antigen-presenting cell exosomes are protected from complement-mediated lysis by expression of CD55 and CD59 [J]. *Eur J Immunol*, 2003, **33**(2): 522-531.

[25] CHENG L L, ZHANG X G, TANG J J, *et al*. Gene-engineered exosomes-thermosensitive liposomes hybrid nanovesicles by the blockade of CD47 signal for combined photothermal therapy and cancer immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2021, **275**: 120964.

[26] ELLIOTT R O, HE M. Unlocking the power of exosomes for crossing biological barriers in drug delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(1): 122.

[27] DRUZHKOVA T A, YAKOVLEV A A. Exosome drug delivery through the blood-brain barrier: experimental approaches and potential applications [J]. *Neurochem J*, 2018, **12**(3): 195-204.

[28] ALVAREZ-ERVITI L, SEOW Y Q, YIN H F, *et al*. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes [J]. *Nat Biotechnol*, 2011, **29**(4): 341-345.

[29] KHONGKOW M, YATA T, BOONRUNGSIMAN S, *et al*. Surface modification of gold nanoparticles with neuron-targeted exosome for enhanced blood-brain barrier penetration [J]. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 8278.

[30] MATHIEU M, MARTIN-JAULAR L, LAVIEU G, *et al*. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, **21**(1): 9-17.

（下转第1041页）

epinephrine autoinjector: sharps injury prevention validation and comparable analysis with EpiPen and Twinject［J］. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, **105**(6): 480-484.

［14］ EDWARDS E S, EDWARDS E T, GUNN R, *et al*. Design validation and labeling comprehension study for a new epinephrine autoinjector［J］. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, **110**(3): 189-193.

［15］ BAKIRTAS A, ARGA M, CATAL F, *et al*. Make-up of the epinephrine autoinjector: the effect on its use by untrained users［J］. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011, **22**(7): 729-733.

［16］ KRIETER P, CHIANG N, GYAW S, *et al*. Pharmacokinetic properties and human use characteristics of an FDA-approved intranasal naloxone product for the treatment of opioid overdose［J］. *J Clin Pharmacol*, 2016, **56**(10): 1243-1253.

［17］ TIPPEY K G, YOVANOFF M, MCGRATH L S, *et al*. Comparative human factors evaluation of two nasal naloxone administration devices: NARCAN® nasal spray and naloxone prefilled syringe with nasal atomizer［J］. *Pain Ther*, 2019, **8**(1): 89-98.

（上接第1025页）

［31］ DANG X T, ZENG X R. Targeted therapeutic delivery using engineered exosomes and its applications in cardiovascular diseases［J］. *Gene*, 2016, **575**(2): 377-384.

［32］ SANCHO-ALBERO M, NAVASCUÉS N, MENDOZA G, *et al*. Exosome origin determines cell targeting and the transfer of therapeutic nanoparticles towards target cells［J］. *J Nanobiotechnology*, 2019, **17**(1): 16.

［33］ PAN S J, ZHANG Y H, HUANG M, *et al*. Urinary exosomes-based engineered nanovectors for homologously targeted chemo-chemodynamic prostate cancer therapy via abrogating EGFR/AKT/NF-kB/IkB signaling［J］. *Biomaterials*, 2021, **275**: 120946.

［34］ WANG J, CHEN P, DONG Y, *et al*. Designer exosomes enabling tumor targeted efficient chemo/gene/photothermal therapy［J］. *Biomaterials*, 2021, **276**: 121056.

［35］ SUN L N, FAN M R, HUANG D, *et al*. Clodronate-loaded liposomal and fibroblast-derived exosomal hybrid system for enhanced drug delivery to pulmonary fibrosis［J］. *Biomaterials*, 2021, **271**: 120761.

［36］ LI L X, HE D, GUO Q Q, *et al*. Exosome-liposome hybrid nanoparticle codelivery of TP and miR497 conspicuously overcomes chemoresistant ovarian cancer［J］. *J Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 50.