

细胞膜仿生纳米粒递送抗肿瘤天然产物的研究进展^Δ

孟路华*, 潘 鸿, 刘书环, 申梦朦(济宁医学院附属医院药物临床试验机构办公室, 山东 济宁 272000)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)04-0547-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.23



摘要 天然产物在抗肿瘤药物研发中展现出巨大潜力,但水溶性差、稳定性低、生物利用度低等问题限制了其临床应用。细胞膜仿生纳米粒作为一种新型药物递送系统,为突破天然产物递送瓶颈提供了新策略。本文系统综述了细胞膜仿生纳米粒的制备方法(如膜挤压法、超声融合法和微流控电穿孔法)及重要的表征手段(如粒径、Zeta 电位及膜表面蛋白检测),重点阐述了不同来源的细胞膜仿生纳米粒在天然产物抗肿瘤递送中的应用。细胞膜仿生纳米粒赋予纳米粒独特的生物学功能,包括干细胞膜降低免疫原性、红细胞膜延长体内循环时间、肿瘤细胞膜促进同源靶向等。尽管如此,该技术仍面临规模化生产困难、成本高、表征手段有限等挑战。未来的研究需进一步优化相关工艺,以此推动细胞膜仿生纳米粒向临床转化,为天然产物抗肿瘤治疗提供一条高效、安全的递送新途径。

关键词 细胞膜;仿生纳米粒;天然产物;抗肿瘤;药物递送系统

Research progress on cell membrane biomimetic nanoparticles for delivery of antitumor natural products

MENG Luhua, PAN Hong, LIU Shuhuan, SHEN Mengmeng (National Drug Clinical Trial Center Office, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Shandong Jining 272000, China)

ABSTRACT Natural products have shown great potential in the research and development of antitumor drugs. However, their clinical application is severely limited by inherent drawbacks such as poor water solubility, low stability, and low bioavailability. Cell membrane biomimetic nanoparticles, as a novel drug delivery system, have provided new strategies to overcome this bottleneck. This review systematically summarizes the preparation methods (e.g., membrane extrusion, ultrasonic fusion, and microfluidic electroporation) and characterization techniques (e.g., particle size, Zeta potential, and membrane surface protein detection) of cell membrane biomimetic nanoparticles, with a focus on the application of these derived from various sources in delivering antitumor natural products. Cell membrane biomimetic nanoparticles are endowed with unique biological functions, including low immunogenicity conferred by stem cell membranes, prolonged systemic circulation enabled by red blood cell membranes, and homologous targeting facilitated by tumor cell membranes. Despite these advancements, the technology still faces challenges such as difficulties in large-scale production, high costs, and limited characterization methods. Future research needs to further optimize the relevant processes to promote the clinical translation of cell membrane-biomimetic nanoparticles, thereby offering an efficient and safe novel delivery approach for antitumor therapy using natural products.

KEYWORDS cell membrane; biomimetic nanoparticles; natural products; antitumor; drug delivery system

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的主要疾病之一。传统的抗肿瘤治疗手段包括手术、化疗和放疗等,但存在靶向性差、毒副作用大、易产生耐药等问题,导致治疗效果不太理想^[1-2]。越来越多的证据表明,相较于传统化疗药物,许多天然产物及其生物活性化合物具有良好的抗肿瘤效果,且毒副作用较小。天然产物可通过多种途径发挥抗肿瘤作用,包括抗氧化、抗增殖、促凋亡和抗血管生成等^[3],天然产物可单独使用,也可与其他抗肿瘤药物联合应用于化疗、免疫疗法或光敏疗法等^[4]。尽管天然产物在抗肿瘤药物开发领域前景广阔,但其普遍存在水溶性差、稳定性低、生物利用度不高等问题,这在一定

程度上制约了其向临床应用的转化^[5]。

纳米粒具有增强靶向性、减少副作用、改善溶解度、延长血液循环时间等优势,采用纳米药物递送系统递送天然产物,有助于改善其溶解度,并提高其治疗效果^[6-9]。然而,仅对纳米粒进行简单的表面功能化修饰,往往难以模拟体内复杂的生理环境,纳米粒仍易被机体识别为异物进而引发免疫反应;同时,传统纳米药物递送系统还存在体内稳定性差、生物相容性不高、易被清除等问题,限制了其进一步应用。

细胞膜仿生纳米粒是一种多功能的纳米药物递送系统,通过将天然细胞膜包裹在纳米粒表面,使其兼具生物膜的结构特性和纳米材料的功能优势。一方面,细胞膜修饰赋予纳米粒良好的仿生伪装性能;另一方面,纳米内核作为支撑结构,能有效增强整个仿生系统的稳

^Δ基金项目 济宁市重点研发计划项目(No.2023YXNS007)

* 第一作者 副主任药师,博士。研究方向:药物递送系统。电话:0537-2903841。E-mail:lhmeng2011@163.com

定性^[10-12]。为此,本文综述了细胞膜仿生纳米粒递送抗肿瘤天然产物的相关研究,重点阐述其制备及表征、类型与功能特点,以期为开发新型仿生纳米粒递送平台并推动天然产物的临床应用提供参考。

1 细胞膜仿生纳米粒的制备及表征

制备细胞膜仿生纳米粒首先需要提取细胞膜,而破坏细胞提取内容物是获得细胞膜的关键。根据细胞类型的不同,可采用超声、挤压、低渗裂解、冻融等方法实现细胞裂解^[13-14]。低渗裂解是提取细胞膜的常用方法,裂解后的细胞混合物通过离心获得纯净的细胞膜碎片,洗涤后进一步通过挤压或超声处理,使其形成细胞膜囊泡。提取细胞膜囊泡后,可采用多种方法将细胞膜包裹在纳米粒表面,通过细胞膜与纳米粒融合,制得细胞膜仿生纳米粒。目前,常用的制备方法主要有3种:膜挤压法、超声融合法和微流控电穿孔法。膜挤压法是最常见的制备方法之一,它是将细胞膜囊泡和纳米粒混合物通过聚碳酸酯多孔膜进行物理挤压,促使二者融合,适用于小规模生产;超声融合法是利用超声波产生的能量,促进膜碎片与纳米粒融合,但超声处理不当可导致膜蛋白变性和药物泄漏,因此在制备时需要优化超声时间、频率和功率等条件;微流控电穿孔法是一种新兴且具有潜力的仿生纳米粒制备技术,它在微流控芯片中将纳米粒与细胞膜囊泡混合,经电穿孔区施加脉冲电场,可有效促进纳米粒和细胞膜的融合,具有高通量、精细可控等优势^[15-16]。

细胞膜和纳米粒融合后的产物,可通过密度梯度离心或凝胶排阻色谱等方法加以纯化。最终获得的细胞膜仿生纳米粒需要进行表征,以确认其达到最佳制备效果,表征内容主要包括理化性质及生物特性。细胞膜包覆改变了原有纳米粒的粒径及电位,透射电镜及扫描电镜可用于观察仿生纳米粒的大小及外观形貌,动态光散射可同时测定仿生纳米粒的粒径及Zeta电位。通常,相较于原纳米粒,细胞膜仿生纳米粒的粒径及负电性将有所增加,该理化性质的变化可能会对其体内分布产生影响。一般来说,细胞膜仿生纳米粒的粒径在100~200 nm范围内较为适宜。细胞膜仿生纳米粒的仿生功能主要取决于细胞膜生物学特性的保留情况,因此验证膜表面蛋白至关重要,常用于验证细胞膜特征蛋白的方法为蛋白免疫印迹法^[13,16]。

在细胞膜仿生纳米粒的制备与表征研究中,现有技术体系已初步建立,但在制备与表征两方面仍面临挑战。在制备方面,规模化生产困难、批间一致性差、成本较高等问题制约了其实际应用;在表征方面,现有手段多局限于粒径、Zeta电位及膜蛋白检测,对膜结构取向完整性、体内动态仿生行为等深层次特性的评估仍显不足。未来需着力开发标准化、可放大的制备工艺,并建立多层次、动态化的表征体系,以加速该类仿生系统向临床转化^[17]。

2 细胞膜仿生纳米粒的类型与功能特点

不同来源的细胞膜赋予仿生纳米粒独特且强大的生物学功能,通过采用不同来源的细胞膜进行修饰,可实现多样化的递送目的,例如降低免疫原性、延长体内循环时间、提高对肿瘤细胞的主动靶向能力等。具体而言,红细胞膜修饰可以延长纳米粒在体内的循环时间,肿瘤细胞膜修饰可实现同源靶向及个体化免疫激活,血小板膜修饰则有助于增强纳米粒的免疫逃逸能力等^[18-21]。本文根据所选用细胞膜来源的不同,总结以下6类典型细胞膜仿生纳米粒的功能特点。

2.1 红细胞膜仿生纳米粒

红细胞因在体内数量多、血液循环时间长,已成为一类易于提取与纯化的理想药物递送载体,近年来在药物研发领域备受关注。作为内源性细胞,红细胞具有低免疫原性和高度生物相容性,而基于红细胞膜包被的纳米粒融合了红细胞膜的生物学优势与纳米载体的功能特性,具有生物相容性好、可生物降解、循环时间长、免疫逃逸能力强以及易于制造等优点^[22]。

Zhang等^[23]采用红细胞膜包被载有白藜芦醇的聚己内酯-聚乙二醇纳米粒,该仿生纳米粒能够逃避巨噬细胞的吞噬,并实现长循环;体外实验表明,该仿生纳米粒对人结肠癌HT29细胞及HCT116细胞具有剂量依赖性的抗增殖作用;此外,将其与肿瘤穿膜肽偶联后,可进一步增强其对肿瘤组织的穿透能力。该研究还以人结肠癌HT29细胞建立异种移植荷瘤鼠模型,体内抗肿瘤结果显示,该仿生纳米粒的抗肿瘤作用显著优于其他白藜芦醇制剂。体内安全性评估结果显示,该制剂对荷瘤鼠的体重及各器官未产生显著影响,展现出良好的生物安全性。由此可见,红细胞膜仿生纳米粒不仅能增强白藜芦醇的抗肿瘤效果,还能提高其生物安全性,为结肠癌的治疗提供了一种新的可能。

Wang等^[24]构建了红细胞膜包被载有共载紫杉醇和雷公藤甲素的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒,其中紫杉醇与雷公藤甲素的载药量分别为1.56%和4.09%,包封率分别为15.8%和92.7%。该仿生纳米粒不仅改善了两种天然药物的溶解性,还展现出良好的缓释特性。体外实验结果显示,该仿生纳米粒作用于人胃癌细胞BCG-823细胞72 h的半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)仅为游离紫杉醇的62.8%,可见其抗增殖效果显著优于游离药物。

红细胞膜作为仿生纳米粒常用的生物膜载体,除可用于递送白藜芦醇、紫杉醇及雷公藤甲素等天然产物外,还可递送紫草素、姜黄素等多种抗肿瘤天然产物^[25-26]。

2.2 免疫细胞膜仿生纳米粒

免疫细胞膜是人体免疫系统的重要组成部分。相较于其他细胞膜来源,免疫细胞膜因其在炎症趋化、病

原体识别和免疫调节中的核心作用而备受关注。利用免疫细胞膜包被纳米粒,能够实现智能化的药物递送和免疫调控,在仿生纳米粒的制备方面展现出显著优势。常见的免疫细胞包括巨噬细胞、中性粒细胞、T细胞、自然杀伤细胞等^[18]。

巨噬细胞膜包被的纳米粒具有与肿瘤组织相互作用的能力,可抑制肿瘤的进展和转移,这种能力主要依赖于膜表面保留的天然蛋白。巨噬细胞膜表面的蛋白质可赋予纳米粒多重优势,包括延长血液循环时间、识别抗原以增强靶向性、实现药物缓释及降低体内毒性等^[27]。Cao等^[28]采用共挤压法制备了巨噬细胞膜包被的载有紫杉醇的白蛋白纳米粒,用于恶性黑色素瘤的靶向治疗。结果显示,与未修饰的白蛋白纳米粒相比,该仿生纳米粒对小鼠黑色素瘤B16F10细胞展现出更强的细胞毒性及更高的凋亡诱导率;在B16F10细胞移植荷瘤鼠模型中,该仿生纳米粒在肿瘤部位具有更高的选择性蓄积,且其体内抗肿瘤效果显著优于其他紫杉醇制剂。这种增强的靶向能力可能源于巨噬细胞膜在白蛋白纳米粒表面保留了炎症相关蛋白,从而促进了纳米粒在肿瘤炎症微环境中的富集。由此可见,巨噬细胞膜包被的白蛋白纳米粒为黑色素瘤的靶向化疗提供了一种精准高效的策略。

除巨噬细胞膜外,其他常用于制备仿生纳米粒的免疫细胞膜还包括中性粒细胞膜、自然杀伤细胞膜、T细胞膜等^[29]。以中性粒细胞为例,其能够浸润肿瘤,并与多种免疫细胞及基质细胞产生相互作用。基于中性粒细胞的药物递送系统借助其肿瘤归巢特性,可显著提升抗肿瘤药物的靶向治疗效果^[30-31]。Cao等^[32]研究显示,在胰腺癌Panc02细胞荷瘤鼠模型中,采用中性粒细胞修饰的仿生纳米粒递送雷公藤红素,可显著提升雷公藤红素的干预效果并降低肝转移的发生率。

2.3 血小板膜仿生纳米粒

血小板膜能有效保护纳米粒免受免疫激活和快速清除,这主要得益于其表面所表达的整合素相关蛋白CD47。CD47可通过与信号调节蛋白 α 相互作用,向巨噬细胞传递“别吃我”的信号,从而避免纳米粒被吞噬。此外,血小板对多种肿瘤细胞展现出高亲和力,如肝癌细胞HepG2可引发血小板不可逆聚集,基于此机制,血小板膜仿生纳米粒能够增加抗肿瘤药物在肝癌细胞内的蓄积,增强对肝癌细胞的细胞毒性^[33]。

Jiang等^[34]构建了血小板膜包被的载有粉防己碱的聚己内酯-*b*-聚乙二醇-*b*-聚己内酯仿生纳米粒,以增强粉防己碱对非小细胞肺癌的抗肿瘤效果。实验结果表明,该仿生纳米粒被巨噬细胞RAW264.7吞噬的程度显著低于游离粉防己碱和未包膜的粉防己碱纳米粒。细胞凋亡实验结果显示,游离粉防己碱、粉防己碱纳米粒及粉防己碱仿生纳米粒对非小细胞肺癌A549细胞作用48 h的细胞凋亡率分别为19.86%、56.48%和69.60%,表

明仿生纳米粒展现出最强的凋亡诱导作用。该团队进一步以A549细胞建立荷瘤鼠模型,体内实验结果显示,粉防己碱各制剂作用16 d后,仿生纳米粒组的抗肿瘤作用最强,肿瘤体积最小,且荷瘤鼠体重并无明显降低。由此可知,该仿生纳米粒具有可靠的生物安全性,为非小细胞肺癌治疗提供了一种新的药物递送策略。

综上,基于血小板膜的仿生纳米粒在提高药物递送精准度与免疫逃逸能力方面展现出显著优势,为改善难溶性天然产物的抗肿瘤效果提供了极具前景的仿生策略。

2.4 肿瘤细胞膜仿生纳米粒

与其他细胞膜不同,肿瘤细胞膜具有独特的免疫逃逸能力,还能提供肿瘤抗原及同源靶向能力。基于肿瘤细胞膜的免疫逃逸和同源黏附特性,肿瘤细胞膜修饰的仿生纳米粒在药物递送系统中具有独特优势,在递送天然产物领域展现出巨大潜力^[35-36]。

Huang等^[37]采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物制备了包被藤黄酸的纳米粒,并进一步利用结肠癌CT26细胞膜对其进行表面修饰,构建了仿生纳米递送系统。该仿生纳米粒中藤黄酸的包封率为85.5%,载药量为29.9%,显著改善了藤黄酸水溶性差的问题。该研究将藤黄酸作为免疫佐剂,使其与结肠癌细胞膜提供的肿瘤抗原相结合,二者共同作用以增强对结肠癌的抗肿瘤免疫应答。免疫逃逸实验表明,巨噬细胞RAW264.7对未修饰纳米粒的内吞作用显著高于肿瘤细胞膜仿生纳米粒,表明该仿生纳米粒可在一定程度上有效逃避免疫系统的识别。在建立的CT26荷瘤鼠模型中,近红外荧光成像结果显示,相较于未修饰的纳米粒,该仿生纳米粒在肿瘤部位呈现出更强的荧光信号,证实其具有更强的肿瘤靶向能力。此外,该研究还发现,该仿生纳米粒能显著促进树突状细胞成熟,有利于塑造抗肿瘤免疫微环境。这种将藤黄酸作为免疫佐剂与肿瘤细胞膜抗原整合的纳米疫苗策略,不仅能通过增强藤黄酸的肿瘤靶向能力直接杀伤肿瘤,还可通过调控肿瘤免疫微环境间接发挥抗肿瘤作用,为结肠癌的免疫治疗提供了新策略。

Li等^[38]采用肿瘤细胞膜包被载有紫杉醇的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒,通过细胞膜表面保留的生物功能蛋白,使载药纳米粒兼具免疫逃逸与同源靶向能力。细胞毒性实验显示,紫杉醇注射液、未修饰纳米粒、仿生纳米粒对人大细胞肺癌NCI-H460细胞作用24 h的 IC_{50} 分别为38.33、17.37、3.02 ng/mL;细胞摄取结果显示,NCI-H460细胞对仿生纳米粒的摄取是未修饰纳米粒的3.5倍。以上结果表明,肿瘤细胞膜仿生纳米粒具有更强的细胞亲和性。该研究团队在巨噬细胞RAW264.7中进一步评估了该肿瘤细胞膜仿生纳米粒的免疫逃逸能力,结果显示,未修饰纳米粒的荧光强度为该仿生纳米粒的4.2倍,证实仿生纳米粒具有良好的免疫逃逸能力。

该研究还利用荷瘤鼠模型进行体内药效评价,结果显示,该仿生纳米粒的肿瘤抑制率分别是未修饰纳米粒的1.3倍和紫杉醇注射液的2.0倍。这表明基于肿瘤细胞膜制备的仿生纳米粒能够高效、准确地将药物输送至肿瘤部位,有效提高肿瘤治疗效果,实现精准靶向治疗。

综上,肿瘤细胞膜仿生纳米粒通过继承源细胞的同源靶向与免疫逃逸能力,能够显著提高天然产物在肿瘤部位的蓄积效率,并协同激活抗肿瘤免疫应答,展现出“药物递送-免疫调控”一体化的独特优势。然而,该策略仍面临膜材料来源受限、标准化制备困难、存在潜在致癌风险以及长期体内安全性尚需系统评估等挑战,相关研究有待进一步深入开展。

2.5 干细胞膜仿生纳米粒

干细胞膜具有良好的主动靶向性和免疫逃逸特性,将合成的纳米颗粒与干细胞膜相结合构建仿生纳米药物递送系统,具有多重优势。该系统在肿瘤治疗、炎症性疾病干预、组织再生等领域展现出广阔的应用潜力^[39-40]。目前常用的干细胞类型主要包括间充质干细胞、神经干细胞和造血干细胞等。

间充质干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能的多能祖细胞。利用其细胞膜包被纳米颗粒,可使纳米粒继承间充质干细胞的多种生物活性,从而提升载体的应用灵活性。采用间充质干细胞膜包被纳米粒,不仅能提高纳米粒的生物相容性,还能模拟干细胞对特定组织或病变部位的自然靶向能力,从而有效提高纳米粒的治疗效果。Zhang等^[41]通过聚多巴胺纳米粒包载天然抗肿瘤药物7-乙基-10-羟基喜树碱,并进一步采用脐带间充质干细胞膜包被该纳米粒,将其用于骨肿瘤的治疗。聚多巴胺纳米粒具有良好的生物相容性、可生物降解性及光热转化性能,基于该纳米粒的化学光热疗法是一种非侵入性抗肿瘤策略,而采用干细胞膜包被纳米粒能够进一步降低免疫原性并增强肿瘤靶向性。实验结果表明,包载7-乙基-10-羟基喜树碱的仿生纳米粒保持了良好的光热效应,与未包被干细胞膜的纳米粒相比,仿生纳米粒表现出更低的非特异性巨噬细胞摄取、更长的血液滞留时间和更有效的肿瘤部位蓄积。共聚焦显微镜和流式细胞术结果显示,人骨肉瘤MG63细胞对仿生纳米粒的摄取量更高。在MG63细胞荷瘤鼠模型中,游离羟基喜树碱联合808 nm激光组未表现出明显的抗肿瘤作用,而当该仿生纳米粒联合激光时,肿瘤体积减小达60.0%。上述体内外结果均表明,该干细胞膜仿生纳米粒在骨肉瘤治疗中具有良好的协同抗肿瘤作用。

2.6 杂化细胞膜仿生纳米粒

单一细胞膜通常只能提供一种或有限的生物学功能,而杂化细胞膜可以整合不同来源细胞的独特优势。杂化细胞膜仿生纳米粒通过将多种不同来源的细胞膜

融合后,包被于合成纳米粒表面,集成了多种母体细胞的生物功能,具有多功能集成和协同增效的作用^[42]。该策略打破了单一仿生纳米粒的局限,通过精巧的整合策略,构建出功能更强、更智能、更精准的纳米药物递送系统,为复杂疾病的诊断和治疗提供了新的可能。

Li等^[43]采用肝癌细胞膜-血小板杂化细胞膜伪装的仿生纳米系统共载索拉非尼和雷公藤甲素,用于肝癌的靶向治疗。该体系充分利用了血小板膜的长循环优势与肿瘤细胞膜的同源靶向特性。细胞毒性实验结果表明,未修饰的纳米粒对人肝癌Huh-7细胞的IC₅₀值为杂化细胞膜仿生纳米粒的4.1倍,表明仿生纳米粒对肿瘤细胞的增殖抑制作用更强。在Huh-7细胞荷瘤小鼠模型中,该杂化膜仿生纳米粒治疗组的肿瘤生长最慢、体积最小、质量最轻,且荷瘤小鼠的体重未发生显著变化。以上数据表明,杂化细胞膜修饰的仿生纳米粒在实现协同抗肿瘤疗效的同时,并未引发明显毒性。

Xie等^[44]采用竹节参皂苷IV a-6'-甲酯与二氢叶吩e6联合给药的方式用于治疗乳腺癌。竹节参皂苷IV a-6'-甲酯可通过抑制肿瘤细胞增殖及诱导细胞凋亡发挥抗肿瘤作用;二氢叶吩e6则可增强竹节参皂苷IV a-6'-甲酯对肿瘤细胞的杀伤效果。为改善竹节参皂苷IV a-6'-甲酯的溶解度并进一步增强联合给药的效果,该研究采用由红细胞膜和肿瘤细胞膜组成的混合细胞膜包被载有两种药物的脂质体,构建出仿生纳米粒。研究结果显示,在乳腺癌4T1细胞荷瘤鼠模型中,游离竹节参皂苷IV a-6'-甲酯的肿瘤抑制率为22.5%,而仿生纳米粒联合激光作用对肿瘤的抑制率可达66.2%。这表明,该仿生纳米粒具有延长半衰期、增强免疫逃逸能力、增加肿瘤部位靶向能力等优势,且在实现良好抗肿瘤效果的同时,并未见明显的正常组织毒副作用。总之,融合多种细胞膜的仿生纳米粒有助于不同种类肿瘤的精准治疗,但杂化细胞膜仿生纳米粒在应用方面还存在膜成分复杂、制备工艺可重复性差等问题。

综上,常见细胞膜仿生纳米粒类型及特点汇总见表1。基于上述不同细胞膜的特性,可针对性设计具备相应功能的细胞膜仿生纳米粒。通过对比分析不同类型仿生纳米粒的差异化特征,可更清晰地把握各类体系的技术特点与应用前景。

表1 常见细胞膜仿生纳米粒类型及特点

细胞膜来源	优势	不足	适用天然产物示例
红细胞膜	免疫原性低、体内循环时间长、生物相容性好	主动靶向肿瘤能力低	白藜芦醇 ^[23] 、雷公藤甲素 ^[24] 、紫草素 ^[25] 、姜黄素 ^[26]
免疫细胞膜	免疫逃逸、炎症趋化、肿瘤主动靶向能力	制备难度大;膜功能异质性强;免疫反应不确定	紫杉醇 ^[28] 、雷公藤红素 ^[22]
血小板膜	主动黏附、免疫逃逸	体外易聚集、规模化制备挑战大	粉防己碱 ^[24]
肿瘤细胞膜	同源靶向能力强、免疫逃逸	潜在的生物安全性风险	藤黄酸 ^[27] 、紫杉醇 ^[28]
干细胞膜	肿瘤靶向性、免疫原性低	特异性差	7-乙基-10-羟基喜树碱 ^[41]
杂化细胞膜	多功能集成、可综合多种细胞膜优势	制备工艺最为复杂、成本高	雷公藤甲素 ^[43] 、竹节参皂苷IV a-6'-甲酯 ^[44]

3 总结与展望

细胞膜仿生纳米粒通过融合纳米粒与天然产物的结构与功能优势,构建出一系列兼具生物相容性与功能多样性的智能递送系统。本文所述研究结果表明,利用红细胞膜、肿瘤细胞膜、免疫细胞膜等不同来源的细胞膜进行包被,可分别赋予纳米粒长循环、同源靶向、炎症趋化等独特的生物学功能,有效克服了天然产物在临床应用溶解度低、稳定性差、靶向性弱及系统毒性等瓶颈。该策略显著提高了抗肿瘤药物的递送效率,为基于天然产物的抗肿瘤制剂开发提供了创新方向。

虽然细胞膜仿生纳米粒在药物递送方面展现出显著优势,但仍存在一些关键问题亟待解决。首先,膜材料的规模化、标准化制备工艺尚不成熟,细胞膜的提取效率、完整性与批次一致性将直接影响纳米粒的质量和疗效的可重复性。其次,仿生纳米粒的功能机制有待深入阐明,目前对膜蛋白在复杂体内环境中的动态变化及其体内相互作用的详细机制,认知仍不够全面。最后,仿生纳米粒临床转化评估体系尚不完善,多数研究仍停留在细胞与动物模型阶段,其长期生物安全性、免疫原性及大规模生产的可行性仍需系统评估。

未来,细胞膜仿生纳米粒递送天然产物的研究有望向功能精准化、设计智能化、应用临床化的方向发展。随着材料科学、纳米技术、细胞生物学和肿瘤免疫学的深度融合与交叉,细胞膜仿生纳米粒有望发展成为下一代智能化、高效化抗肿瘤药物递送系统的中坚力量,为肿瘤精准治疗带来新的突破。

参考文献

- [1] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor micro-environment: from cancer initiation to metastatic out-growth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3):374-403.
- [2] KAUR R, BHARDWAJ A, GUPTA S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(11):9663-9676.
- [3] NAEEM A, HU P Y, YANG M, et al. Natural products as anticancer agents: current status and future perspectives [J]. *Molecules*, 2022, 27(23):8367.
- [4] ISLAM M R, AKASH S, RAHMAN M M, et al. Colon cancer and colorectal cancer: prevention and treatment by potential natural products[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 368:110170.
- [5] DENG R, ZONG G F, WANG X, et al. Promises of natural products as clinical applications for cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2025, 1880(1):189241.
- [6] FAN D H, CAO Y K, CAO M Q, et al. Nanomedicine in cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):293.
- [7] WU J L, BAO Q H, WANG X Y, et al. Research progress of co-delivery nanoparticle drug delivery systems in non-small cell lung cancer: a review[J]. *Colloids Surf B Biointerf*, 2025, 254:114795.
- [8] BOZZUTO G, CALCABRINI A, COLONE M, et al. Phytocompounds and nanoformulations for anticancer therapy: a review[J]. *Molecules*, 2024, 29(16):3784.
- [9] ZENG M L, GUO D D, FERNÁNDEZ-VARO G, et al. The integration of nanomedicine with traditional Chinese medicine: drug delivery of natural products and other opportunities[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(2):886-904.
- [10] SOPRANO E, POLO E, PELAZ B, et al. Biomimetic cell-derived nanocarriers in cancer research[J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1):538.
- [11] HU T T, HUANG Y Z, LIU J, et al. Biomimetic cell-derived nanoparticles: emerging platforms for cancer immunotherapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(7):1821.
- [12] XIA Z X, MU W W, YUAN S J, et al. Cell membrane biomimetic nano-delivery systems for cancer therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12):2770.
- [13] JING Z Y, ZHAO W Y, WANG X Z, et al. Cell membrane biomimetic nanomaterials: a novel strategy for tumor immunotherapy[J]. *J Mater Chem B*, 2025, 13(38):11909-11927.
- [14] LI S T, MENG X R, PENG B, et al. Cell membrane-based biomimetic technology for cancer phototherapy: mechanisms, recent advances and perspectives[J]. *Acta Biomater*, 2024, 174:26-48.
- [15] BALDASSARI S, BALBONI A, DRAVA G, et al. Phytochemicals and cancer treatment: cell-derived and biomimetic vesicles as promising carriers[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5):1445.
- [16] ZHAO J N, RUAN J, LV G Y, et al. Cell membrane-based biomimetic nanosystems for advanced drug delivery in cancer therapy: a comprehensive review[J]. *Colloids Surf B Biointerf*, 2022, 215:112503.
- [17] GUO H Y, GUO M K, XIA Z D, et al. Membrane-coated nanoparticles as a biomimetic targeted delivery system for tumour therapy[J]. *Biomater Transl*, 2024, 5(1):33-45.
- [18] ZHU L L, YU X Z, CAO T, et al. Immune cell membrane-based biomimetic nanomedicine for treating cancer metastasis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(6):2464-2482.
- [19] ZENG M T, HU C J, CHEN T, et al. Advancements in cell membrane-derived biomimetic nanotherapeutics for breast cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20:6059-6083.
- [20] LOPES J, LOPES D, PEREIRA-SILVA M, et al. Macrophage cell membrane-cloaked nanoplatforms for biomedical applications[J]. *Small Methods*, 2022, 6(8):e2200289.
- [21] SULTANA P, KIM Y K, CHO S J, et al. Advances in cell membrane-coated nanoparticles: multifunctional platforms for targeted drug delivery, precision phototherapy, and enhanced immunotherapy[J]. *Biomater Sci*, 2025, 13(19):5232-5259.

- [22] LIAO Z P, LIAO H Q, LUO Y, et al. Red blood cell membrane-camouflaged nanoparticles for synergistic sonodynamic therapy and TGF- β inhibition to reprogram immunosuppressive tumor microenvironment[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2025, 17(29):41680-41695.
- [23] ZHANG Z T, JI Y, HU N, et al. Ferroptosis-induced anticancer effect of resveratrol with a biomimetic nanodelivery system in colorectal cancer treatment[J]. Asian J Pharm Sci, 2022, 17(5):751-766.
- [24] WANG S W, JIANG H, WANG J, et al. Superior *in vitro* anticancer effect of biomimetic paclitaxel and triptolide co-delivery system in gastric cancer[J]. J Biomed Res, 2021, 35(4):327-338.
- [25] ZHOU J, JIANG Z H, SUN R B, et al. Comparison of cell delivery and cell membrane camouflaged PLGA nanoparticles in the delivery of shikonin for colorectal cancer treatment[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2024, 241:114017.
- [26] GUO C J, HOU X Y, LIU Y H, et al. Novel Chinese *Angelica* polysaccharide biomimetic nanomedicine to curcumin delivery for hepatocellular carcinoma treatment and immunomodulatory effect[J]. Phytomedicine, 2021, 80:153356.
- [27] KHAN M, ULLAH R, WANG G X, et al. Macrophage membrane-functionalized nanotherapeutics for tumor targeted therapy[J]. Theranostics, 2025, 15(10):4823-4847.
- [28] CAO X, TAN T F, ZHU D C, et al. Paclitaxel-loaded macrophage membrane camouflaged albumin nanoparticles for targeted cancer therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15:1915-1928.
- [29] OZSOY F, MOHAMMED M, JAN N, et al. T cell and natural killer cell membrane-camouflaged nanoparticles for cancer and viral therapies[J]. ACS Appl Bio Mater, 2024, 7(5):2637-2659.
- [30] WAHNOU H, EL KEBBAJ R, HBA S, et al. Neutrophils and neutrophil-based drug delivery systems in anti-cancer therapy[J]. Cancers, 2025, 17(7):1232.
- [31] HUANG R, FAN D P, CHENG H H, et al. Multi-site attack, neutrophil membrane-camouflaged nanomedicine with high drug loading for enhanced cancer therapy and metastasis inhibition[J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18:3359-3375.
- [32] CAO X, HU Y, LUO S, et al. Neutrophil-mimicking therapeutic nanoparticles for targeted chemotherapy of pancreatic carcinoma[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(3):575-589.
- [33] WAN S L, FAN Q Z, WU Y S, et al. Curcumin-loaded platelet membrane bioinspired chitosan-modified liposome for effective cancer therapy[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2):631.
- [34] JIANG H, TANG C M, WEN Y Y, et al. Enhanced antitumor efficacy of novel biomimetic platelet membrane-coated tetrandrine nanoparticles in nonsmall cell lung cancer[J]. Mol Pharm, 2023, 20(11):5463-5475.
- [35] CHEN Y L, ZHI S Y, OU J X, et al. Cancer cell membrane-coated nanoparticle co-loaded with photosensitizer and toll-like receptor 7 agonist for the enhancement of combined tumor immunotherapy[J]. ACS Nano, 2023, 17(17):16620-16632.
- [36] ZHANG F T, LUO W H, MIN Z J, et al. Biomimetic cancer cell membrane engineered lipid nanoparticles for enhanced chemotherapy of homologous malignant tumor[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1):1071.
- [37] HUANG F L, ZHANG Q, XIAO J, et al. Cancer cell membrane-coated gambogic acid nanoparticles for effective anticancer vaccination by activating dendritic cells[J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18:2261-2273.
- [38] LI Y, KE J F, JIA H X, et al. Cancer cell membrane coated PLGA nanoparticles as biomimetic drug delivery system for improved cancer therapy[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2023, 222:113131.
- [39] FAN L L, WEI A H, GAO Z H, et al. Current progress of mesenchymal stem cell membrane-camouflaged nanoparticles for targeted therapy[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161:114451.
- [40] KHOSRAVI N, PISHAVAR E, BARADARAN B, et al. Stem cell membrane, stem cell-derived exosomes and hybrid stem cell camouflaged nanoparticles: a promising biomimetic nanopatforms for cancer theranostics[J]. J Control Release, 2022, 348:706-722.
- [41] ZHANG M, ZHANG F Q, LIU T, et al. Polydopamine nanoparticles camouflaged by stem cell membranes for synergistic chemo-photothermal therapy of malignant bone tumors[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15:10183-10197.
- [42] SONG X X, GUL A, ZHAO H K, et al. Hybrid membrane biomimetic photothermal nanorobots for enhanced chemodynamic-chemotherapy-immunotherapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2025, 17(4):5784-5798.
- [43] LI Z, YANG G, HAN L, et al. Sorafenib and triptolide loaded cancer cell-platelet hybrid membrane-camouflaged liquid crystalline lipid nanoparticles for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1):360.
- [44] XIE Q, LIU Y, LONG Y, et al. Hybrid-cell membrane-coated nano complex-loaded chikusetsusaponin IV a methyl ester for a combinational therapy against breast cancer assisted by Ce₆[J]. Biomater Sci, 2021, 9(8):2991-3004.

(收稿日期:2025-10-20 修回日期:2026-01-28)

(编辑:邹丽娟)