

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001679

细胞膜仿生纳米探针在肿瘤靶向治疗中的研究进展

乔 斌, 邓黎明, 王志刚

(重庆医科大学附属第二医院超声影像学研究所、超声分子影像学重庆市医学重点实验室, 重庆 400010)

【摘 要】细胞膜仿生纳米探针是一种新型探针, 可通过 EPR 效应或分子靶标主动识别特定分子分型的肿瘤细胞, 使肿瘤治疗从组织器官水平转向分子水平。同时, 细胞膜纳米探针可减少机体内网状内皮系统的清除, 体内循环时间亦明显延长。因此, 其在肿瘤靶向精准治疗中显示出独特的优势。本文综述了几种典型的细胞膜仿生纳米探针在肿瘤靶向治疗方面的最新进展。

【关键词】肿瘤; 分子靶向治疗; 纳米技术; 细胞膜

【中图分类号】R730.58

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-09-18

Research progress of cell membrane biomimetic nanomaterial
in tumor targeted therapy

Qiao Bin, Deng Liming, Wang Zhigang

(Institute of Ultrasound Imaging, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,
Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Molecular Imaging)

【Abstract】Cell membrane biomimetic nanomaterial is a new type of probe. Nanoparticles can bind to tumor cells through enhanced permeability and retention (EPR) effect by passive targeting and recognize specific molecular typing of tumor cells by active targeting, which turns tumor therapy from tissue and organ level to molecular level. At the same time, the cell membrane biomimetic nanoparticles can significantly prolong the targeting ability and circulation time of traditional nanoparticles, and thus enhance the therapeutic effect obviously. Therefore, it has shown unique advantages in the precise treatment of tumor targeting. In this paper, the latest development of several typical biomimetic nanoscale probes in tumor targeting therapy is reviewed.

【Key words】neoplasm; molecular targeted therapy; nanotechnology; cell membrane

恶性肿瘤是当今人类的首要死因^[1]。手术切除和局部放射治疗是其常规治疗策略, 通常需辅以全身化疗以期根除肿瘤。然而, 大多数药物的特异性低, 应用剂量大而造成严重的副作用, 影响患者的生活质量^[2-3]。与传统药物相比, 纳米药物具有选择性高通透和滞留 (enhanced permeability and retention effect, EPR) 效应, 可以通过被动靶向蓄积于肿瘤组织, 减少其在正常组织中的分布, 具有较好的安全性和治疗效果^[4-6]。然而, 仅仅通过 EPR 效应靶向肿瘤组织的能力仍有限, 在体内引起免疫反应后会很快被网状内皮系统 (reticuloendothelial system, RES) 清除, 明显缩短了其体内循环时间, 限制了

其治疗效果。为此国内外学者通过调整粒子的大小、形状、表面修饰等多种措施, 期望能够延长纳米探针在体内循环时间并进一步提高其靶向性。PEG 修饰后的纳米探针半衰期明显延长, 但尚不能满足临床需要^[7-8]。考虑到细胞膜上的多种多糖及蛋白配体能够与肿瘤细胞表面的受体特异性结合, 国内外学者将这些配体连接于纳米探针表面, 以提高纳米探针的主动靶向作用。但所模拟的是细胞膜的单一成分, 其主动靶向能力仍未取得满意效果^[9-10]。体内循环时间短、靶向性欠佳、体内免疫反应、生物安全性等都是纳米探针亟需解决的问题。在这种背景下, 有学者提出应用细胞膜作为仿生载体制备新型纳米探针。

1 细胞膜仿生纳米探针

细胞膜仿生纳米探针是将细胞膜包裹在传统纳米探针表面, 保留了原有细胞膜的表面特征。因此, 不同类型细胞膜

作者介绍: 乔 斌, Email: qiaobindmu@126.com,

研究方向: 超声分子影像诊断与治疗研究。

通信作者: 王志刚, Email: wzg62942443@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金重点资助项目 (编号: 31630026); 国家重大科研仪器设备研制专项资助项目 (编号: 81227801)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180511.1725.002.html>
(2018-05-03)

构成的纳米探针,用途完全不同,可满足不同的肿瘤治疗需求。同时,体内 RES 系统的清除减少、体内循环时间延长,且有良好的生物相容性及靶向性。迄今为止,包括红细胞、血小板、免疫细胞、癌细胞及干细胞的膜材料已作为纳米探针应用于肿瘤的靶向治疗,下面分别作以总结。

1.1 红细胞膜仿生纳米探针

红细胞运输氧气至全身各组织器官,体内循环时间长,可达 100~120 d。国内外学者将红细胞膜覆盖在纳米粒表面,制成的红细胞膜仿生纳米探针,保留了其红细胞的表面分子 CD47,可以减少 RES 的吞噬^[12]。体内半衰期为 39.6 h,明显长于 PEG 化纳米粒的 15.8 h^[11]。

光热治疗是应用较高光热转换效率的材料,在激光的照射下将光能转化为热能来消灭肿瘤细胞。纳米金材料具有良好的光热性质,但体内循环时间短,靶向性差。Piao 等^[13]将红细胞膜覆盖在金纳米粒表面,明显延长了其体内循环时间,进而提高了其在肿瘤部位的聚集浓度。激光照射后,金纳米粒将光能转换为热能,杀伤肿瘤细胞,小鼠肿瘤体积明显减小,生存时间亦明显延长。Su 等^[14]将红细胞膜覆盖在装载阿霉素的二氧化硅介孔纳米粒的表面后,不仅提高了其循环时间,同时有效减少了药物泄漏。

此外,Gao 等^[15]还将红细胞运输氧气的功能应用于纳米探针。他们构建了红细胞膜包裹装载液态氟碳的聚乳酸-羟基乙酸共聚物材料的新型纳米粒。液态氟碳氧气溶解度高,且具有很好的生物相容性;红细胞直径为 4~8 μm ,不能穿过肿瘤血管,而红细胞包裹的纳米颗粒直径约为 290 nm,可以穿过肿瘤血管进入肿瘤组织,由于 EPR 效应靶向聚集于肿瘤组织,增加肿瘤组织的氧气供应,缓解肿瘤组织缺氧,从而改善由缺氧引起的放疗抵抗,提高放疗疗效。

1.2 血小板细胞膜仿生纳米探针

血小板可以靶向聚集于血管损伤部位,阻碍血栓形成,维持正常的血液循环^[16]。近年来研究还发现,血小板与循环血液中肿瘤细胞的相互识别和相互作用与肿瘤转移关系密切^[17-18]。循环血液中肿瘤细胞 CD44 过表达,血小板上 p-选择素可以与 CD44 受体结合,使血小板聚集于循环血液中的肿瘤细胞,有助于其在血液中的生存并转移至新的组织^[19]。但是,血小板不能杀死肿瘤细胞,血小板细胞膜仿生纳米探针治疗转移性肿瘤的方法进入了人们的视野。

Hu 等^[20]将血小板细胞膜包裹于携带肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF related apoptosis inducing ligand,TRAIL)和阿霉素 2 种化疗药的新型纳米探针,体内外实验均显示与乳腺癌细胞有很强的靶向结合能力。TRAIL 通过结合细胞表面的死亡受体 DR4、DR5 诱导细胞凋亡;阿霉素通过抑制 DNA 和 RNA 的合成触发凋亡信号传导途径;2 种药物联合使用可进一步提高肿瘤的抑制率。血小板仿生纳米探针同时携带 2 种药物,肿瘤体积明显减小,肺转移灶明显抑制。

1.3 肿瘤细胞膜仿生纳米探针

循环肿瘤细胞通过相互聚集延长存活时间,形成转移性肿瘤^[21]。这种同源性肿瘤细胞聚集体的形成高度依赖于癌细胞表面的肿瘤特异性结合蛋白,如 E-cadherin、Thomsen-Friedenreich (TF) 抗原等^[22-23]。此外,癌细胞膜表面蛋白,如 CD47 可以导致免疫逃逸,防止巨噬细胞吞噬,延长体内循环时间^[24]。

Fang 等^[25]率先将乳腺癌肿瘤细胞膜包裹在 PLGA 纳米探针表面,制成乳腺癌细胞膜仿生纳米探针探索其靶向结合同源肿瘤细胞的能力。结果显示其对乳腺癌细胞的结合能力为传统 PLGA 纳米探针的 40 倍,是红细胞仿生纳米探针的 20 倍。

Sun 等^[26]制备了乳腺癌细胞膜包裹载紫杉醇的纳米探针。利用乳腺癌细胞膜的同源癌细胞结合能力,同时靶向结合乳腺癌及肺转移癌。治疗后原发灶及转移性灶均显著抑制,乳腺癌细胞膜组的原发肿瘤体积仅为生理盐水组的 4.8%,且肿瘤转移减少了 97.8%,显示 CPPNs 良好的肿瘤靶向识别能力及抗肿瘤治疗潜力。此后,该研究组制成乳腺癌细胞膜仿生的含纳米金粒的新型探针实现了肿瘤的光热治疗及靶向化疗的联合治疗^[27]。联合治疗使乳腺原发灶及转移灶体积减小率分别达到 98.9%和 98.5%。可见,癌细胞膜仿生纳米探针靶向治疗肿瘤前景广阔。

1.4 干细胞膜仿生纳米探针

骨髓间充质干细胞免疫原性低,抗癌蛋白表达于细胞膜表面,可以结合多种处于不同阶段的癌细胞^[28]。制成的干细胞膜仿生纳米探针可以延长纳米粒的体内循环时间,并提高肿瘤靶向性,进而提高肿瘤的治疗效果。Toledano Furman 等^[29]首先制备了间充质干细胞膜包裹的载 TRAIL 的仿生纳米探针治疗前列腺癌,间充质干细胞选择性结合并抑制 PC3 和 MCF7 两种细胞,体内实验显示骨髓间充质干细胞仿生纳米探针治疗使肿瘤体积明显减小。

Gao 等^[30]制备了间充质干细胞膜包裹的载阿霉素的仿生纳米探针,与明胶包裹的纳米探针相比,体内循环时间明显延长,靶向性明显提升,半数致死率明显降低。此后该研究组进一步制备了以上转换纳米粒子和二氧化硅为纳米探针外壳,外被干细胞膜的多功能超声分子探针^[31]。上转换纳米粒子在近红外光照射后,可产生大量单线态氧,杀伤肿瘤细胞。同时,上转换纳米粒子将近红外光转换为可见光,进一步增加深部肿瘤光动力治疗的效果。小鼠治疗结果显示,SUCNPs 组肿瘤抑瘤率明显高于无干细胞膜包裹的纳米探针。

1.5 免疫细胞膜仿生纳米探针

最近研究表明,免疫细胞来源的细胞膜与红细胞膜表现出相似的体内循环时间,体外试验也表明白细胞表面的各种蛋白质同样可以与肿瘤细胞表面的各种粘附分子结合,因此学者们建立了免疫细胞包裹的仿生纳米探针靶向治疗肿瘤。

其中,单核巨噬细胞是肿瘤微环境中含量最多的细胞,与肿瘤的转移及预后密切相关^[32-33]。炎症细胞膜已经应用于包裹硅纳米粒、PLGA 纳米粒、脂质体纳米粒、金纳米粒等多种合成纳米材料^[34-37]。

Parodi 等^[34]建立了将巨噬细胞膜包裹于装载溴苯辛的硅纳米粒靶向治疗乳腺癌的肺转移病灶,通过巨噬细胞膜上的整合素- $\alpha 4$ 与 4T1 乳腺癌细胞表面的血管细胞粘附分子-1 结合,实现了肺转移的靶向识别与治疗,经治疗后,肺转移瘤的体积仅为未治疗组的 12.9%,是无巨噬细胞膜包裹组的 24%。

Xuan 等^[37]使用巨噬细胞膜包裹金纳米粒进行了 4T1 肿瘤的靶向光热治疗。经静脉注射 48 h 后,巨噬细胞膜包裹的金纳米粒在小鼠体内的存留量仍超过 30%,而无巨噬细胞膜包裹者在体内存留时间不足 24 h,表明巨噬细胞膜仿生纳米粒确实可延长体内循环时间。光热治疗后,肿瘤体积明显减小。

2 应用前景及存在问题

肿瘤的靶向治疗需要将纳米探针靶向输送到肿瘤组织。传统的纳米探针已经通过装载不同的化疗药物、基因、光敏剂、声敏剂等,分别实现了对肿瘤细胞的化疗、基因治疗、光动力治疗、光热治疗及声动力治疗。但仅凭一种治疗方式往往不能获得令人满意的效果,现如今联合治疗策略,包括化疗药物与光动力治疗、化疗药物与光热治疗及多种光敏剂的联合靶向治疗等均使治疗效果明显增强。但是,靶向性欠佳,体内循环时间短仍是医学难题。因此,由活体动物细胞构建的细胞膜仿生纳米探针近年来成为研究热点。

首先,各种细胞膜包裹纳米探针均可进一步提高传统纳米粒的稳定性,同时减少活体内 RES 系统对纳米粒的吞噬作用,延长纳米粒在体内的循环时间,增强靶向作用。其次,不同的细胞膜包裹在不同的纳米探针表面可以赋予纳米探针不同的特性,这种仿生设计策略可极大地增强当前纳米粒子的功能。例如,癌细胞仿生纳米探针对于肿瘤细胞的亲和力增加,结合时间延长。红细胞膜在体内循环时间更长,并可充分发挥其携氧功能,缓解肿瘤组织缺氧。血小板和免疫细胞凭借其于循环血液中肿瘤细胞的相互识别和作用,对转移性肿瘤表现出明显治疗效果。骨髓间充质干细胞膜可以结合不同阶段的癌细胞,可能对肿瘤的早期诊断和治疗提供帮助。

细胞膜仿生设计策略前景广阔,但同时也带来了新的问题。虽然红细胞和免疫细胞广泛存在于人体内,但是白细胞具有高度异质性,如何保证其在体内稳定的生物学效应。癌细胞膜是否会表达癌基因,其生物安全性是否能得到保障。癌细胞膜进入机体后,会引起机体免疫系统发生什么变化。干细胞在体内数量稀少,如何保证其充足供应。同时,如何实

现各种细胞膜纳米探针的大规模、高效生产,简化制作流程,降低制备成本,以及如何保证生物膜材料的活性及稳定性。这些都是细胞膜仿生策略可能遇到的问题,也是今后研究的方向。由于细胞膜包覆的纳米药物在肿瘤治疗中的巨大应用潜力,相信在不久的将来可以解决这些问题,细胞膜仿生纳米探针可能使肿瘤靶向综合治疗迈入新的时代。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [2] Chertok B, Webber MJ, Succi MD, et al. Drug delivery interfaces in the 21st century: from science fiction ideas to viable technologies[J]. Mol Pharm, 2013, 10(10):3531-3543.
- [3] Mitragotri S, Burke PA, Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(9):655-672.
- [4] Peer D, Karp JM, Hong S, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy[J]. Nat Nanotechnol, 2007, 2(12):751-760.
- [5] Ma Y, Mou Q, Sun M, et al. Cancer theranostic nanoparticles self-assembled from amphiphilic small molecules with equilibrium shift-induced renal clearance[J]. Theranostics, 2016, 6(10):1703-1716.
- [6] Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(9):771-782.
- [7] Sun Z, Tong G, Kim TH, et al. PEGylated exendin-4, a modified GLP-1 analog exhibits more potent cardioprotection than its unmodified parent molecule on a dose to dose basis in a murine model of myocardial infarction[J]. Theranostics, 2015, 5(3):240-250.
- [8] Tanaka T, Shiramoto S, Miyashita M, et al. Tumor targeting based on the effect of enhanced permeability and retention (EPR) and the mechanism of receptor-mediated endocytosis (RME)[J]. Int J Pharm, 2004, 277(1):39-61.
- [9] Yu JJ, Lee HA, Kim JH, et al. Bio-distribution and anti-tumor efficacy of PEG/PLA nano particles loaded doxorubicin[J]. J Drug Target, 2007, 15(4):279-284.
- [10] Yoo JW, Chambers E, Mitragotri S. Factors that control the circulation time of nanoparticles in blood: challenges, solutions and future prospects[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(21):2298-2307.
- [11] Hu CM, Zhang L, Aryal S, et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(27):10980-10985.
- [12] Fang RH, Hu CM, Chen KN, et al. Lipid-insertion enables targeting functionalization of erythrocyte membrane-cloaked nanoparticles[J]. Nanoscale, 2013, 5(19):8884-8888.
- [13] Piao JG, Wang L, Gao F, et al. Erythrocyte membrane is an alter-

- native coating to polyethylene glycol for prolonging the circulation life-time of gold nanocages for photothermal therapy[J]. ACS Nano, 2014, 8(10): 10414–10425.
- [14] Su J, Sun H, Meng Q, et al. Enhanced blood suspensibility and laser-activated tumor-specific drug release of theranostic mesoporous silica nanoparticles by functionalizing with erythrocyte membranes [J]. Theranostics, 2017, 7(3): 523–537.
- [15] Gao M, Liang C, Song X, et al. Erythrocyte-membrane-enveloped perfluorocarbon as nanoscale artificial red blood cells to relieve tumor hypoxia and enhance cancer radiotherapy[J]. Adv Mater, 2017; 29(35): 1701429.
- [16] Doshi N, Orje JN, Molins B, et al. Platelet mimetic particles for targeting thrombi in flowing blood[J]. Adv Mater, 2012, 24(28): 3864–3869.
- [17] Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis[J]. Cancer Cell, 2011, 20(5): 576–590.
- [18] Liu X, Zhang F, Wang Q, et al. Platelet-inspired multiscaled cytophilic interfaces with high specificity and efficiency toward point-of-care cancer diagnosis[J]. Small, 2014, 10(22): 4677–4683.
- [19] Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis[J]. Science, 2011, 331(6024): 1559–1564.
- [20] Hu Q, Sun W, Qian C, et al. Anticancer platelet-mimicking nanovehicles[J]. Adv Mater, 2015, 27(44): 7043–7050.
- [21] Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the ‘seed and soil’ hypothesis revisited[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(6): 453–458.
- [22] Glinsky VV, Glinsky GV, Glinskii OV, et al. Intravascular metastatic cancer cell homotypic aggregation at the sites of primary attachment to the endothelium[J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3805–3811.
- [23] Sultan AS, Xie J, LeBaron MJ, et al. Stat5 promotes homotypic adhesion and inhibits invasive characteristics of human breast cancer cells[J]. Oncogene, 2005, 24(5): 746–760.
- [24] Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, et al. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells[J]. Cell, 2009, 138(2): 286–299.
- [25] 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.
- [26] Sun H, Su J, Meng Q, et al. Cancer-cell-biomimetic nanoparticles for targeted therapy of homotypic tumors[J]. Adv Mater, 2016, 28(43): 9581–9588.
- [27] Sun H, Su J, Meng Q, et al. Cancer cell membrane-coated gold nanocages with hyperthermia-triggered drug release and homotypic target inhibit growth and metastasis of breast cancer[J]. Advanced Functional Materials, 2017, 27(3): 1604300.
- [28] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(9): 726–736.
- [29] Toledano Furman NE, Lupu-Haber Y, Bronshtein T, et al. Reconstructed stem cell nanoghosts: a natural tumor targeting platform[J]. Nano Lett, 2013, 13(7): 3248–3255.
- [30] Gao C, Lin Z, Jurado-Sánchez B, et al. Stem cell membrane-coated nanogels for highly efficient in vivo tumor targeted drug delivery[J]. Small, 2016, 12(30): 4056–4062.
- [31] Gao C, Lin Z, Wu Z, et al. Stem-cell-membrane camouflaging on near-infrared photoactivated upconversion nanoarchitectures for in vivo remote-controlled photodynamic therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(50): 34252–34260.
- [32] Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J]. Immunity, 2014, 41(1): 49–61.
- [33] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. Nat Med, 2013, 19(11): 1423–1437.
- [34] Parodi A, Quattrocchi N, van de Ven AL, et al. Synthetic nanoparticles functionalized with biomimetic leukocyte membranes possess cell-like functions[J]. Nat Nanotechnol, 2013, 8(1): 61–68.
- [35] Xuan M, Shao J, Dai L, et al. Macrophage cell membrane camouflaged Au nanoshells for in vivo prolonged circulation life and enhanced cancer photothermal therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(15): 9610–9618.
- [36] Krishnamurthy S, Gnanasammandhan MK, Xie C, et al. Monocyte cell membrane-derived nanoghosts for targeted cancer therapy[J]. Nanoscale, 2016, 8(13): 6981–6985.
- [37] Xuan M, Shao J, Dai L, et al. Nanocapsules: macrophage cell membrane camouflaged mesoporous silica nanocapsules for in vivo cancer therapy[J]. Adv Healthc Mater, 2015, 4(11): 1645–1652.

(责任编辑:方 济)