

综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002417

基于血小板膜的纳米给药系统研究进展

邱思仪,李思懿,徐 欢,黄清花,金 花

(广东医科大学医学检验学院,东莞 523808)

【摘 要】为推动血小板膜纳米给药系统的相关探索和研究,选取血小板、血小板膜、纳米粒子等作为关键词,在 1961 至 2019 年范围内检索 PubMed、CNKI 等中外数据库中有关血小板膜纳米给药系统的文献,综述其特性与功能、研究历程、提取方法、载药方法、应用和优缺点 6 个方面。血小板膜上有多种膜蛋白,与机体内不同类型细胞相互作用,发挥特定生理病理功能。采用反复冻融法提取血小板膜,通过共价偶联、直接包封或包裹等方式负载纳米颗粒。血小板膜纳米颗粒目前在抗肿瘤、抗感染、治疗血小板减少症、免疫治疗、光疗等领域都有相应研究,应用前景广阔。血小板膜纳米给药系统具有多重优势,如体内循环期长、靶向性强、生物相容性好等,同时也存在制备工艺复杂、安全性和稳定性等不足。

【关键词】血小板膜;纳米颗粒;药物传输系统

【中图分类号】R3

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-05-18

Advances in platelet membrane-coated nanomedicine delivery system

Qiu Siyi, Li Siyi, Xu Huan, Huang Qinghua, Jin Hua

(School of Laboratory Medicine, Guangdong Medical University)

【Abstract】To promote the exploration and research about platelet membrane-based nanomedicine delivery system, words including “platelet”, “platelet membrane”, “nanoparticle”, “drug delivery” were selected as key words; literatures related to platelet membrane-based nanomedicine delivery system from 1961 to 2019 were searched in Chinese and foreign databases, such as PubMed, CNKI and others; its characteristics, functions, development, extraction methods, drug-loading methods, clinical applications, advantages and disadvantages were reviewed. There are many kinds of membrane proteins on platelet membranes, which interact with different types of cells and play specific physiological and pathological functions in the body. Platelet membranes were extracted by repeating freezing-thawing method, and were used to load nanoparticles through covalent conjugation, direct encapsulation or coating. At present, platelet membrane coated nanoparticles have been used in anti-tumor, anti-infection, treatments of thrombocytopenia, immunotherapy, phototherapy and so on, with a broad application prospect. Platelet membrane-coated nanomedicine delivery system has many advantages, such as long retention time in blood circulation, high targeting ability and good biocompatibility; at the same time, it has shortcomings of complex preparation process, biosafety and stability.

【Key words】platelet membrane; nanoparticle; drug delivery system

纳米药物即运用相应的加工方法制备纳米级别的粒子并负载用于诊治和预防疾病的药物。目前,纳米药物的研究广泛,部分纳米药物已应用于临床^[1],其载体多是人工合成的

纳米粒子,如脂质纳米粒、高分子聚合物纳米粒和无机化合物纳米粒。但是这些纳米载体仍存在一些缺陷,纳米粒子是机体外源性物质,易引起免疫排斥反应^[2],其在血液循环中的半衰期较短,且聚合物成分或含金属元素的纳米载体在体内不易降解,累积在肝组织中会导致机体发生炎症和毒性损伤^[3-5],限制了其临床应用。为克服这些缺陷,研究者利用细胞膜(如红细胞膜、血小板膜等)运载纳米药物,构成细胞膜纳米给药系统^[6-8]。本文就血小板(platelet, PLT)的特性与功能、血小板膜纳米给药系统的研究历程、提取方法、载药方

作者介绍:邱思仪, Email: qsy15625877195@163.com,

研究方向:肿瘤给药。

通信作者:金花, Email: jinhua0413@gdmu.edu.cn。

基金项目:广东省“攀登计划”专项资金资助项目(编号:pdjh2019b0224);

广东医科大学大学生创新实验资助项目(编号:ZZDC003)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200325.1537.008.html>

(2020-03-26)

式、应用及优缺点等 6 个方面进行综述。

1 血小板膜的特性与功能

血小板是由成熟巨核细胞裂解产生的胞质碎片,平均粒径 2~4 μm 。正常计数范围 $(100\sim300)\times10^9$ 个/L^[9],平均寿命 8~10 d。在血小板膜的表面上,存在多种特异性膜蛋白,如跨膜蛋白 GPIIb α 、GPIV、GPV、GPVI、GPIX、CLEC-2;免疫调节蛋白 CD47、CD55、CD59;整合素 α IIb、 α 2、 α 5、 α 6、 β 1、 β 3 等,介导了血小板不同的生理病理功能,如保护血管内皮^[10]、初级止血^[11]、促进形成新生血管^[12]、参与组织修复^[13]、参与机体免疫反应^[14]、参与炎症反应^[15],以及促进肿瘤的生长、迁移和免疫逃逸^[16]等。研究发现,血小板表面的膜糖蛋白 P-选择素与肿瘤细胞表面的 P-选择素受体相互作用,使血小板能与多种肿瘤细胞系结合,协助进行免疫逃逸,促进其在血管内迁移^[17]。

2 血小板膜纳米给药系统的研究历程

1970 年,Hebden HF 等^[18]在给大鼠注射长春花碱时,通过放射性分析发现血小板是长春花碱的主要载体,因此猜测血小板可协助转运药物。1990 年 Hughes K 等^[19]利用电渗透作用使血小板包裹荧光色素和药物,靶向巨噬细胞。鉴于血小板可载药和靶向的特点,学者们探寻使血小板结合或包封药物的技术。直到 2015 年,Hu CM 等^[20]首次制得血小板膜包裹多西他赛和万古霉素(vancomycin,VANC)的纳米药物,用于治疗冠状动脉再狭窄和细菌感染,这是最初的血小板膜纳米给药系统。2017 年 Dehaini D 等^[21]把红细胞膜和血小板膜融合为一种新型生物涂层,使纳米药物具有 2 种源细胞的特性。2018 年 Zhang X 等^[22]将血小板膜纳米给药系统与检查点抑制剂结合,利用基因工程技术改造巨核细胞,使其释放的血小板能够表达 PD-1。目前,血小板膜纳米给药系统可以负载不同类型药物,并在肿瘤、感染、自身免疫病等多种疾病的治疗研究中取得一定进展。

3 血小板膜提取方法

乙二醇四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid,EDTA)处理新鲜血液,室温下 100 g 离心 20 min 获得富血小板血浆(platelet rich plasma,PRP),再次 100 g 离心 20 min 纯化。为了防止血小板活化,将含有 1 mmol/L EDTA 和 2 mmol/L 前列腺素 E1 的磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline,PBS)加入到纯化的 PRP 中。在 800 g 离心 20 min 后,弃上清,将血小

板悬浮在含有 1 mmol/L EDTA 和蛋白酶抑制剂的 PBS 缓冲液中以制成血小板悬液。将上述悬液在-80 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻,室温下解冻,重复 3 次,随后在室温下以 4 000 g 离心 3 min,得到颗粒状血小板膜,用含蛋白酶抑制剂的 PBS 洗涤 3 次后,分散于无菌水中,最后 42 kHz,100 W 超声 5 min,得到血小板膜^[20]。

4 血小板膜纳米传输系统的载药方法

4.1 血小板膜共价偶联药物

化学共价偶联是血小板膜纳米载体最早的药物加载方法。例如,Ahn YS 等^[23]将血小板与过量长春花碱孵育,使二者偶联,用于治疗难治型特发性血小板减少性紫癜。

4.2 血小板膜直接包封药物

药物可通过电穿孔法、化学法、胞吞法、低渗法和脂质融合法等方法包载于天然血小板内。具 I 型凝血酶敏感蛋白模体的解整合蛋白域和金属蛋白酶域(a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motif 13, ADAMTS13),是一种特异性切割具有促血栓作用的血管性血友病因子的酶^[24],通过孵育可使血小板装载 ADAMTS13,能显著抑制 ADAMTS13 小鼠氯化铁损伤后肠系膜小动脉血栓的形成^[25]。

4.3 血小板膜包裹纳米颗粒

血小板膜纳米颗粒(platelet membrane-cloaked nanoparticle,PNP)是由纳米颗粒内核和血小板膜外壳组成的核-壳结构。Hu CM 等^[20]采用超声法在聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid,PLGA)表面包覆一层血小板膜,获得 PNP。透射电子显微镜和免疫印迹结果表明 PNP 是核-壳结构,并且血小板膜蛋白(包括跨膜蛋白、免疫调节蛋白及整合素等)保留相对完整。

5 血小板膜纳米药物的应用

5.1 治疗实体瘤和血液瘤

5.1.1 多发性骨髓瘤 Hu Q 等^[26]将组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator,TPA)和阿仑膦酸钠(alendronate sodium,ALD)修饰于血小板膜上,并用其包载硼替佐米,制备出 TPA-PNPs。该纳米药物先利用 ALD 靶向骨髓微环境,然后通过血小板膜上的 P-选择素靶向骨髓瘤细胞。此序列靶向促使药物在骨髓瘤部位积聚并释放,有效溶解血栓同时杀死肿瘤细胞。

5.1.2 乳腺癌 血小板膜表面标记对乳腺癌细胞有天然亲和力和力^[27],因此,Ying M 等^[28]将小分子抗癌药物阿霉素(doxorubicin,DOX)远程加载到血小板膜源性囊泡中获得 DOX-PLT,

其靶向性比游离药物和基于红细胞(red blood cell,RBC)的纳米药物(DOX-RBC)更好。在乳腺癌小鼠的体内疗效检测中发现,DOX-PLT 在抑制原发性肿瘤生长和肺转移方面优于游离 DOX 和 DOX-RBC,小鼠生存期也较其他 2 种疗法长 6.5 d 和 5 d。

为增强抗肿瘤治疗,多位学者应用了一种由 2 个序贯模块组成的接替给药策略。Hu Q 等^[29]提出,利用信号传输纳米粒子封装肿瘤坏死因子 α 触发肿瘤血管炎症;再用含紫杉醇的血小板膜纳米粒子靶向炎性肿瘤血管,使纳米药物在肿瘤部位聚集性更强。另有文献报道,新开发的血小板膜纳米药物也依靠序列特异性地向癌细胞递送细胞外活性蛋白 TNF 相关凋亡诱导配体和 DOX,激活外源性凋亡信号通路和固有凋亡通路,协同抗肿瘤^[30]。

此外,Jing L 等^[31]提出纳米鸡尾酒疗法,将黑色素纳米粒子和 DOX 包裹在精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic,RGD)多肽修饰的纳米血小板泡中,制备出的纳米药物利用血小板膜的自我识别特性和 RGD 多肽结合,逃避免疫清除,靶向肿瘤血管和耐药乳腺癌肿瘤细胞的 $\alpha v \beta 3$ 整合素,在近红外光照射下杀伤耐药的肿瘤细胞和阻断肿瘤的血行转移。

5.2 治疗心脑血管疾病

5.2.1 炎症 炎症与血管损伤密切联系,血管损伤时血小板会被募集到损伤部位发挥止血功能。基于此,PNP 被赋予对炎症部位的归巢能力,其表面携带免疫调节和血小板黏附相关抗原,可选择性黏附于受损的人和啮齿动物血管,这种 PNP 为炎症的治疗提供了新的治疗思路^[30]。

5.2.2 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化斑块是脂质、糖类和钙质等沉积于血管内形成的。可靶向斑块发育相关的多种生物元素的 PNP 不仅能与斑块结合,还可与易于斑块形成的区域结合^[32],因此,它可用于评估动脉粥样硬化的发展。为解决雷帕霉素(rapamycin,RAP)抗动脉粥样硬化中病变部位药物浓度低和全身毒副作用大的问题,Song Y 等^[33]使用 PNP 靶向给药 RAP,通过降低坏死细胞数、诱导巨噬细胞自噬、增加平滑肌细胞和胶原蛋白数量显著延缓动脉粥样硬化的进展,使患者病情迅速稳定。因此 PNP 是动脉粥样硬化良好的给药系统。

5.2.3 冠状动脉再狭窄 冠状动脉再狭窄是由于损伤导致的冠状动脉内膜过度生长造成的管腔狭窄。当血管内皮受损时,胶原蛋白暴露,导致血小板聚集。PLGA 负载多西他赛,其表面包覆血小板膜,治疗冠状动脉再狭窄大鼠,血小板膜选择性黏附于受损血管暴露的 IV 型胶原,使多西他赛在受损部位持续缓慢释放,显著抑制大鼠球囊剥脱后内膜的生长,证实了 PNP 可与大鼠裸露动脉中的胶原蛋白结合,使药物定

位于病变血管的准确度更高^[30]。

5.3 治疗细菌性感染

血小板膜纳米给药系统既能提高药物效力和生物利用度,也能最小化目标外的副作用,实现精准打击,避免抗生素滥用导致的耐药问题。有文献报道,将 VANC 加载到血小板膜泡中制得的 VANC-PLT 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抑制效果很好,可显著降低多个器官的细菌数,而且其抗菌效果优于游离 VANC 和 VANC-RBC^[28]。

5.4 治疗免疫性血小板减少性紫癜

为了改善由抗血小板抗体引起的免疫性血小板减少性紫癜患者的血小板减少症和止血功能障碍,PNPs 可用于中和病理性抗血小板抗体并保护血小板免受破坏。在抗体诱导的血小板减少动物模型中,用 PNP 处理的小鼠血小板计数大致正常,止血功能接近正常小鼠^[34]。

5.5 增强光动力治疗和光热治疗

钨亚氧化物($W_{18}O_{49}$)在激光照射下可进行光动力疗法(photodynamic therapy,PDT)和光热疗法(photothermal therapy,PTT),然而,其在肿瘤组织之间容易消耗氧气,导致肿瘤细胞恶性发展,因此应用受到限制。Zuo H 等^[35]利用血小板膜共载 $W_{18}O_{49}$ 纳米颗粒和二甲基胍(metformin,MET)制备出 PNP。其中血小板膜可保护 $W_{18}O_{49}$ 不被氧化;血小板与癌细胞的被动高通透性与滞留效应和主动黏附可增加 $W_{18}O_{49}$ 在肿瘤部位的积累;同时 MET 可降低耗氧量缓解肿瘤缺氧,最终增强了 $W_{18}O_{49}$ 介导的 PDT 和 PTT 治疗效果,且对正常细胞和组织的毒性较低。

6 血小板膜纳米给药系统的优势与不足

6.1 与常见的纳米给药系统比较

6.1.1 与脂质体比较 脂质体是由一个或多个磷脂双层分子组成的球形囊泡。Ding Y 等^[36]将负载 DOX 的细胞穿透肽修饰脂质体注射到正常小鼠体内,HE 染色显示小鼠不同器官的组织切片未见任何坏死、炎症或细胞核增大的情况,表明其具有良好的生物相容性。此外,脂质体作为缓释系统加载 5-氟尿嘧啶时,与 5-氟尿嘧啶溶液相比,其持续释放时间可达 48 h^[37]。不仅如此,脂质体还可以保护全反式维甲酸不被光降解,起到预防药物降解作用^[38]。Wehbe M 等^[39]通过研究脂质体在 CD-1 小鼠体内的药代动力学,发现卡铂借助脂质体的包封显著延长了其循环半衰期。然而,脂质体缺乏结构完整性,可发生物理聚集和化学降解,导致药物渗漏、释放失控^[40]。因此,研究人员将目光转向具有完整膜结构的血小板膜,制备出的纳米级血小板膜模拟自然结构,其膜蛋白也保留相对完整^[20],因此,血小板膜纳米给药系统不仅具有上述

脂质体的优势,凭借血小板独特的表面结构还具有在血液中长期循环而不被免疫系统攻击,可与受损血管和某些病原体结合^[41]的优点。对于肿瘤靶向作用,脂质体通过在液体中的分子运动穿过漏出的肿瘤血管转移到肿瘤间质中实现被动靶向给药^[42],而血小板膜纳米粒则可通过膜上的 P-选择素与癌细胞表面上调表达的 CD44 受体的特异性结合主动靶向肿瘤部位并传递抗癌药物^[41]。但是,血小板膜纳米给药系统也存在一些不足之处:其制备工艺更复杂,不仅需考虑血小板的来源问题,而且血小板采集过程中易发生聚集造成损耗,同时膜的提取步骤繁琐,载药方式多样,还需考虑载药后血小板膜在材料表面是否稳定^[43]等。

6.1.2 与壳聚糖纳米粒比较 壳聚糖是一种黏多糖,与纤维素密切相关。壳聚糖纳米粒由完全可生物降解和生物相容的天然聚合物壳聚糖制成,其应用由其理化性质决定,如生物相容性、生物降解性和黏膜黏附性等。然而,壳聚糖纳米粒在中性和碱性溶液中的溶解度较低^[44],而血小板膜的包裹使纳米粒在体内的生物相容性更好。虽然壳聚糖纳米粒可通过靶向配体的修饰达到药物靶向目的,但是,相比之下,血小板膜纳米粒可直接利用其表面膜蛋白与特定细胞的相互作用实现主动靶向,也可通过化学修饰进一步扩大应用范围。此外,壳聚糖纳米粒在储存过程中表现出较高的结构完整性和稳定性^[45],而血小板膜在纳米颗粒表面的稳定性依然是个问题。另外,血小板膜纳米粒的制备是在纳米颗粒基础上包覆一层血小板膜,其制备更困难,操作更复杂。

6.1.3 与聚乳酸-羟基乙酸共聚物比较 PLGA 是制备纳米粒子的首选物质,可降解为乳酸和乙醇酸并进入代谢途径,因此,它可以安全地应用于注射制剂的制备,其应用获得了美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局的批准^[46]。虽然 PLGA 具有良好的生物可降解性,但基于 PLGA 的纳米粒子缺乏对肿瘤细胞的主动靶向,因此 Wang H 等^[46]在负载抗癌药物蟾蜍灵的 PLGA 表面包覆血小板膜以增强肿瘤靶向性。共聚焦显微镜和流式细胞仪结果显示,与未包覆的纳米粒子相比,肿瘤细胞对血小板膜纳米粒的摄取更多,这是由于血小板膜表面的 P-选择素与 H22 肝癌细胞的 CD44 受体靶向结合的结果,同时在 H22 荷瘤小鼠体内的生物分布研究表明,该纳米粒在肿瘤内积累,能更有效地抑制肿瘤生长,且对主要器官无靶效应,降低了药物的全身毒性。然而,包覆血小板膜使得纳米药物的制备过程更加复杂,需要更温和的合成条件,而且目前的研究结果大多基于动物模型,其对人体的安全性问题还需彻底鉴定^[47]。

6.2 与其他细胞膜纳米给药系统的比较

6.2.1 与红细胞膜纳米给药系统比较 虽然纳米粒经过血小板膜的包封伪装成自体细胞减少了机体的免疫排斥反应,

延长了药物在血液中的循环时间,但是其他细胞膜如红细胞膜在小鼠体内循环约 40 d,在人体内循环 3 个月,其长循环优势更明显。尽管如此,血小板膜纳米给药系统相对于红细胞膜纳米给药系统仍具备自己独特的优势,其可不借助靶向配体的插入,只通过表面膜蛋白与特定细胞的相互作用即可实现对多种疾病的靶向给药,如实体肿瘤^[26]、血管疾病^[20]等,还可用于病原特异性抗生素给药^[20]。但是,有关该系统的研究还处于起步阶段,制备过程还不完善。此外,不同于自体红细胞膜,血小板膜是从细胞系中分离出来的,涉及多个分离步骤,且产量低^[48]。

6.2.2 与白细胞膜纳米给药系统比较 纳米粒经过白细胞膜或血小板膜的修饰,利用其膜上的功能分子均可延长药物在体内的循环时间,积极靶向炎症部位和肿瘤细胞,但是,血小板膜纳米粒对炎症部位的归巢能力是通过与受损血管的黏附^[20],而白细胞膜纳米粒是由于炎症趋化性^[48]。血小板膜纳米给药系统不仅可以靶向肿瘤细胞,而且对某些病原体具有亲和力。Ying M 及其团队^[28]发现血小板膜加载 VANC 可抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,并显著降低多个器官的细菌数。白细胞通过阿米巴样运动可以从血管迁移到血管外组织,因此包被了白细胞膜的纳米颗粒可以跨越血管屏障,如巨噬细胞伪装的纳米粒子通过膜上的功能蛋白具有跨越血管屏障的能力和对肿瘤细胞的分子识别能力。与其相比,血小板膜纳米粒虽无法跨越生物屏障,但其表面不表达主要组织相容性复合物,具有良好的免疫相容性^[48]。

6.2.3 与癌细胞膜纳米给药系统比较 癌细胞通过表面黏附分子的同型结合而相互黏附,从而使肿瘤得以生长,在纳米粒子上包被癌细胞膜有助于同源靶向和传递抗癌药物。Yang J 等^[49]用胃癌细胞膜包覆负载氯化物 e6 的纳米二氧化硅,由于癌细胞膜的修饰,该纳米粒在体内和体外均可特异性地靶向胃癌细胞,并能以 pH 依赖性的方式释放药物,杀伤肿瘤细胞,进一步体内实验表明其具有显著增强的抗癌作用。与癌细胞膜纳米粒子相比,血小板膜纳米粒不仅能够靶向肿瘤部位,还可以结合受损血管和某些病原体,从而达到治疗血管疾病和细菌感染的目的^[41]。然而,血小板膜纳米粒表面无多种癌细胞抗原,无法像癌细胞膜纳米粒一样通过癌症抗原的递送激活免疫系统对抗癌症以达到治疗性癌症疫苗的作用^[48]。

7 结 语

血小板膜纳米给药系统具有多重优势,如体内循环期长、靶向性强、无免疫原性等。目前血小板膜可用反复冻融法制备,通过多种方式载药,同时血小板膜表面特定基团的修

饰可调节肿瘤微环境或增强对病变部位的靶向。血小板膜纳米给药系统负载的药物众多,其应用研究领域广泛。

目前,基于血小板膜的纳米给药系统的相关研究已经成为一个热点。然而,该系统在投入临床研究前仍有一些问题和困难,如血小板膜纳米药物制造过程的复杂性和可重复性;血小板膜在纳米颗粒表面的稳定性和血小板膜的来源问题等。但目前为止所开展的各项研究表明,如能克服相关研究困境,血小板膜纳米给药系统在疾病诊治中的运用值得深入研究。

参 考 文 献

- [1] Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, et al. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications[J]. *J Control Release*, 2015, 200: 138–157.
- [2] Liu Y, Hardie J, Zhang X, et al. Effects of engineered nanoparticles on the innate immune system[J]. *Semin Immunol*, 2017, 34: 25–32.
- [3] Ferrari R, Sponchioni M, Morbidelli M, et al. Polymer nanoparticles for the intravenous delivery of anticancer drugs: the checkpoints on the road from the synthesis to clinical translation[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(48): 22701–22719.
- [4] Zhang RX, Cai P, Zhang T, et al. Polymer–lipid hybrid nanoparticles synchronize pharmacokinetics of co–encapsulated doxorubicin–mitomycin C and enable their spatiotemporal co–delivery and local bioavailability in breast tumor[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(5): 1279–1290.
- [5] Fonte P, Araújo F, Silva C, et al. Polymer–based nanoparticles for oral insulin delivery: revisited approaches[J]. *Biotechnol Adv*, 2015, 33(6 Pt 3): 1342–1354.
- [6] Zou Y, Liu Y, Yang Z, et al. Effective and targeted human orthotopic glioblastoma xenograft therapy via a multifunctional biomimetic nanomedicine[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(51): e1803717.
- [7] Agnihotri J, Saraf S, Singh S, et al. Development and evaluation of anti–malarial bio–conjugates: artesunate–loaded nanoerythrocytes[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2015, 5(5): 489–497.
- [8] Chen Z, Hu Q, Gu Z. Leveraging engineering of cells for drug delivery[J]. *Acc Chem Res*, 2018, 51(3): 668–677.
- [9] Gesele P, Kleiman NS, Lopez JA, et al. Platelets in thrombotic and non–thrombotic disorders; index[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2003: 57–58.
- [10] Ho–Tin–Noé B, Boulaftali Y, Camerer E. Platelets and vascular integrity: how platelets prevent bleeding in inflammation[J]. *Blood*, 2018, 131(3): 277–288.
- [11] Mancuso ME, Santagostino E. Platelets: much more than bricks in a breached wall[J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(2): 209–219.
- [12] Dubrac A, Künzel SE, Künzel SH, et al. NCK–dependent pericyte migration promotes pathological neovascularization in ischemic retinopathy[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3463.
- [13] 吴宇璐, 乔建林, 徐开林, 等. 血小板在组织修复中作用的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(5): 1603–1606.
- [14] Stocker TJ, Ishikawa–Ankerhold H, Massberg S, et al. Small but mighty: platelets as central effectors of host defense[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(4): 651–661.
- [15] Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(3): 449–458.
- [16] Goubran HA, Stakiw J, Radosevic M, et al. Platelet–cancer interactions[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40(3): 296–305.
- [17] Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, et al. Platelets and cancer: a casual or causal relationship; revisited[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(1): 231–269.
- [18] Hebden HF, Hadfield JR, Beer CT. The binding of vinblastine by platelets in the rat[J]. *Cancer Res*, 1970, 30(5): 1417–1424.
- [19] Hughes K, Crawford N. Reversibly electroporated platelets: potential use as vehicles for drug delivery[J]. *Biochem Soc Trans*, 1990, 18(5): 871–873.
- [20] Hu CM, Fang RH, Wang KC, et al. Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking[J]. *Nature*, 2015, 526(7571): 118–121.
- [21] Dehaini D, Wei X, Fang RH, et al. Erythrocyte–platelet hybrid membrane coating for enhanced nanoparticle functionalization[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(16): 1606209.
- [22] Zhang X, Wang J, Chen Z, et al. Engineering PD–1–presenting platelets for cancer immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(9): 5716–5725.
- [23] Ahn YS, Byrnes JJ, Harrington WJ, et al. The treatment of idiopathic thrombocytopenia with vinblastine–loaded platelets[J]. *N Engl J Med*, 1978, 298(20): 1101–1107.
- [24] Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies[J]. *Br J Haematol*, 2012, 158(3): 323–335.
- [25] Abdelgawwad MS, Cao W, Zheng L, et al. Transfusion of platelets loaded with recombinant ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats–13) is efficacious for inhibiting arterial thrombosis associated with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(11): 2731–2743.
- [26] Hu Q, Qian C, Sun W, et al. Engineered nanoplatelets for enhanced treatment of multiple myeloma and thrombus[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(43): 9573–9580.
- [27] Wenzel J, Zeisig R, Fichtner I. Inhibition of metastasis in a murine 4T1 breast cancer model by liposomes preventing tumor cell–platelet interactions[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2010, 27(1): 25–34.
- [28] Ying M, Zhuang J, Wei X, et al. Remote–loaded platelet vesicles

- for disease-targeted delivery of therapeutics[J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(22):1801032.
- [29] Hu Q, Sun W, Qian C, et al. Relay drug delivery for amplifying targeting signal and enhancing anticancer efficacy[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(13):1605803.
- [30] Hu Q, Sun W, Qian C, et al. Anticancer platelet-mimicking nanovehicles[J]. *Adv Mater*, 2015, 27(44):7043-7050.
- [31] Jing L, Qu H, Wu D, et al. Platelet-camouflaged nanococktail: simultaneous inhibition of drug-resistant tumor growth and metastasis via a cancer cells and tumor vasculature dual-targeting strategy[J]. *Theranostics*, 2018, 8(10):2683-2695.
- [32] Wei X, Ying M, Dehaini D, et al. Nanoparticle functionalization with platelet membrane enables multifactorial biological targeting and detection of atherosclerosis[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(1):109-116.
- [33] Song Y, Huang Z, Liu X, et al. Platelet membrane-coated nanoparticle-mediated targeting delivery of Rapamycin blocks atherosclerotic plaque development and stabilizes plaque in apolipoprotein E-deficient ApoE^{-/-} mice[J]. *Nanomedicine*, 2019, 15(1):13-24.
- [34] Wei X, Gao J, Fang RH, et al. Nanoparticles camouflaged in platelet membrane coating as an antibody decoy for the treatment of immune thrombocytopenia[J]. *Biomaterials*, 2016, 111:116-123.
- [35] Zuo H, Tao J, 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.
- [36] Ding Y, Cui W, Sun D, et al. In vivo study of doxorubicin-loaded cell-penetrating peptide-modified pH-sensitive liposomes: biocompatibility, bio-distribution, and pharmacodynamics in BALB/c nude mice bearing human breast tumors[J]. *Drug Des Devl Ther*, 2017, 11:3105-3117.
- [37] AlQahtani SA, Harisa GI, Badran MM, et al. Nano-erythrocyte membrane-chaperoned 5-fluorouracil liposomes as biomimetic delivery platforms to target hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):989-996.
- [38] Cristiano MC, Cosco D, Celia C, et al. Anticancer activity of all-trans retinoic acid-loaded liposomes on human thyroid carcinoma cells[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 150:408-416.
- [39] Wehbe M, Malhotra A, Anantha M, et al. A simple passive equilibration method for loading carboplatin into pre-formed liposomes incubated with ethanol as a temperature dependent permeability enhancer[J]. *J Control Release*, 2017, 252:50-61.
- [40] Ma J, Deng H, Zhao F, et al. Liposomes-camouflaged redox-responsive nanogels to resolve the dilemma between extracellular stability and intracellular drug release[J]. *Macromol Biosci*, 2018, 18(7):e1800049.
- [41] Vijayan V, Uthaman S, Park IK. Cell membrane coated nanoparticles: an emerging biomimetic nanoplatform for targeted bioimaging and therapy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1064:45-59.
- [42] Gogoi M, Kumar N, Patra S. Multifunctional magnetic liposomes for cancer imaging and therapeutic applications[M]. *Nanoarchitectonics for Smart Delivery and Drug Targeting*, 2016:743-782.
- [43] Narain A, Asawa S, Chhabria V, et al. Cell membrane coated nanoparticles: next-generation therapeutics[J]. *Nanomedicine (London)*, 2017, 12(21):2677-2692.
- [44] Garg U, Chauhan S, Nagaich U, et al. Current advances in chitosan nanoparticles based drug delivery and targeting[J]. *Adv Pharm Bull*, 2019, 9(2):195-204.
- [45] Kim KT, Lee JY, Kim DD, et al. Recent progress in the development of poly(lactic-co-glycolic acid)-based nanostructures for cancer imaging and therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(6):E280.
- [46] Wang H, Wu J, Williams GR, et al. Platelet-membrane-biomimetic nanoparticles for targeted antitumor drug delivery[J]. *J Nanobiotechnol*, 2019, 17(1):60.
- [47] Li B, Wang F, Gui L, et al. The potential of biomimetic nanoparticles for tumor-targeted drug delivery[J]. *Nanomedicine (London)*, 2018, 13(16):2099-2118.
- [48] Li R, He Y, Zhang S, et al. Cell membrane-based nanoparticles: a new biomimetic platform for tumor diagnosis and treatment[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(1):14-22.
- [49] Yang J, Teng Y, Fu Y, et al. Chlorins e6 loaded silica nanoparticles coated with gastric cancer cell membrane for tumor specific photodynamic therapy of gastric cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14:5061-5071.

(责任编辑:冉明会)