

红细胞膜定向包裹血红蛋白-白蛋白纳米粒的制备及评价

杨玲, 李翀[△]

西南大学药学院·中医药学院(重庆 400700)

【摘要】 目的 制备红细胞膜定向包裹的血红蛋白-白蛋白纳米粒(RBC-Hb/BSA-NP), 并对其表征和长循环能力的探究。方法 通过溶剂蒸发法制备包含血红蛋白的白蛋白纳米粒(Hb/BSA-NP), 然后采用物理挤压的方式制备得到RBC-Hb/BSA-NP, 并对其粒径、Zeta电位和外观形态进行表征; 通过评价红细胞膜包裹白蛋白纳米粒的完整性筛选出红细胞膜的最佳用量; 采用测量制剂表面唾液酸含量确定红细胞膜的正确朝向; 使用荧光显微镜与流式细胞仪检测RBC-Hb/BSA-NP体外抗巨噬细胞吞噬的能力; 最后通过体内药代动力学实验来评价纳米制剂在体内的长循环效果。结果 制备的RBC-Hb/BSA-NP的平均粒径为(127.7±3.5) nm, 平均Zeta电位为(-17.1±0.28) mV, 具有清晰的核-壳结构, 72 h内稳定性良好。0.8 mL的全血中提取出的红细胞膜能够刚好完整包裹1 mL Hb/BSA-NP($\rho_{\text{BSA}}=10$ mg/mL)。与游离的红细胞相比, RBC-Hb/BSA-NP中的唾液酸含量无显著变化, 表明红细胞膜正向包裹在纳米粒的表面。与普通白蛋白纳米粒(BSA-NP)和Hb/BSA-NP相比, RBC-Hb/BSA-NP可显著减少巨噬细胞摄取, 且在体内的循环时间显著延长。结论 成功制备了红细胞膜定向包裹的血红蛋白-白蛋白纳米粒, 并证实该递送系统具有良好的长循环能力。

【关键词】 红细胞膜 血红蛋白 定向包裹 白蛋白纳米粒

Preparation and Evaluation of Hemoglobin-Bovine Serum Albumin Nanoparticles with Red Blood Cell Membrane Directional Coating YANG Ling, LI Chong[△]. College of Pharmaceutical Sciences and Chinese Medicine, Southwest University, Chongqing 400700, China

[△] Corresponding author, E-mail: chongli@swu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To prepare hemoglobin-bovine serum albumin nanoparticles with red blood cell membrane directional coating (RBC-Hb/BSA-NP) and to evaluate their physicochemical properties and long circulation capability. **Methods** The bovine serum albumin nanoparticles modified with human hemoglobin (Hb/BSA-NP) were prepared by the solvent evaporation method. Then, the red blood cell (RBC) membrane was coated on the surface of Hb/BSA-NP by applying physical extrusion. The particle size, zeta potential and morphology of the resulting RBC-Hb/BSA-NP were characterized. The optimal amount of RBC membrane was determined by evaluating the integrity of the RBC membrane coating on RBC-Hb/BSA-NP, while the orientation of the RBC membrane was determined by measuring the content of sialic acid content on the surface of the RBC-Hb/BSA-NP. The anti-phagocytosis ability against macrophage of the RBC-Hb/BSA-NP was evaluated with fluorescence microscope and flow cytometry *in vitro*, and the long circulation capability of the nanoparticles was assessed through pharmacokinetic experiment *in vivo*. **Results** The RBC-Hb/BSA-NP showed an average size of (127.7±3.5) nm, a zeta potential of (-17.1±0.28) mV, a clear core-shell structure and good stability within 72 h. The RBC membrane extracted from 0.8 mL of whole blood can completely coat 1 mL of Hb/BSA-NP ($\rho_{\text{BSA}}=10$ mg/mL). The content of sialic acid on the RBC-Hb/BSA-NP was comparable to that of natural red blood cells without significant change, indicating the correct orientation of RBC membranes on the surface of the nanoparticles. Compared with regular BSA nanoparticles, RBC-Hb/BSA-NP could significantly reduce the uptake in macrophages, and its circulation time *in vivo* was greatly prolonged. **Conclusion** RBC-Hb/BSA-NP was successfully constructed, and it was shown that the delivery system had prolonged circulation time.

【Key words】 Red blood cell membrane Hemoglobin Directional coating Bovine serum albumin nanoparticles

仿生纳米递药系统是目前药物递送系统研究的热点之一, 该系统凭借其良好的生物相容性与低免疫原性解决了传统纳米药物代谢快、半衰期短的问题, 受到了研究人员的广泛关注^[1-4]。目前, 该技术平台的细胞膜库正在不断扩大, 多膜伪装策略以及丰富的纳米颗粒核心进一步扩展了其应用^[5-6]。常用的细胞膜仿生纳米载体主要有红细胞膜^[7-8]、巨噬细胞膜^[9]、血小板膜^[10]、干细胞膜^[11]、肿瘤细胞膜^[12]等。由于细胞膜具有不对称的生物特性, 在制备细胞膜伪装纳米载体的过程中需解决两个关键性问

题, 即膜是否成功地涂覆在纳米颗粒上及膜是否处于正确的方向。目前, 聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)^[7]、金粒子^[13]、纳米多孔硅^[9]、明胶^[14]、脂质体^[15]等常见的膜伪装纳米载体已被广泛报道用于治疗多种疾病。白蛋白纳米粒是以白蛋白为载体的一种纳米颗粒, 其结构中存在着疏水性结构域和许多药物的结合位点, 由于具有较好的生物相容性、低免疫原性, 且易代谢、易制备, 同时又拥有优良的载药能力, 目前已被广泛应用于各种药物的递送^[16]。然而, 由于细胞膜直接包裹白蛋白纳米粒难度较大, 关于膜伪装白蛋白纳

[△] 通信作者, E-mail: chongli@swu.edu.cn

米粒的研究几乎未见报道。据文献报道,红细胞上存在跨膜受体带3蛋白(Band 3),其胞内区存在能够与血红蛋白结合的位点^[17],这为我们实现红细胞膜定向包裹白蛋白纳米粒提供了一条思路。本研究借助血红蛋白与红细胞膜跨膜受体Band 3胞内区的结合,设计了一个具有正确朝向红细胞膜涂层的白蛋白纳米仿生药物传递系统,并对其理化性质与血液循环能力进行研究。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

昆明小鼠(SPF级,18~22 g,重庆医科大学动物实验中心);小鼠单核巨噬细胞RAW264.7(南京凯基生物有限公司);SD大鼠(SPF级,180~220g,重庆医科大学动物实验中心)。牛血清白蛋白(bovine serum albumin [BSA],阿拉丁试剂有限公司);人类血红蛋白(Hb, Sigma, USA);香豆素6(C6,阿拉丁试剂有限公司);DAPI细胞核染料(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司);细胞膜荧光探针DiD(碧云天生物技术有限公司);唾液酸测定试剂盒(南京建成生物工程研究所);磷脂聚乙二醇生物素[DSPE-PEG₂₀₀₀-Biotin,艾伟拓(上海)医药科技有限公司];凝胶电泳试剂盒、BCA蛋白定量试剂盒、RIPA裂解液、考马斯亮蓝快速染色液(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司);TB-215电子分析天平(美国丹佛仪器公司);JY92-II超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司);微型挤出器(Avanti Polar Lipids, Inc.);5430R高速冷冻机(Eppendorf, Germany);RV10旋转蒸发器(1KA, Germany);荧光显微镜(Leica, Germany);高分辨透射电子显微镜(日本电子光学研究所);Nano ZS激光粒度分析仪(Malvern, UK);凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司)。

1.2 方法

1.2.1 红细胞膜的提取和纯化及表征 取小鼠全血,4℃冷冻离心(2 000 r/min, 10 min),小心弃去血清及分界处的白色物质。加入预冷的1×PBS缓冲液,离心清洗3次,最后弃去上清,即得游离红细胞。按1:10的比例加入预冷的0.25×PBS缓冲液,于4℃冰箱中涨破30 min。4℃离心(12 000 r/min, 30 min),弃去上清,重复以上步骤,直至上清液几乎无色,即得红细胞膜,储存于4℃备用。

将红细胞及红细胞膜加到离心管中,向其中加入适量蛋白裂解液(RIPA:PMSF=100:1),冰上裂解30 min,随后100 W超声使其充分裂解,4℃冷冻离心(10 000 r/min, 10 min),取上清液备用。按BCA蛋白定量试剂盒说明测定样品的蛋白总浓度。向样品中加入SDS上样缓冲液,煮沸10 min即得上样样品。配置好浓缩胶和10%的分离胶后,按每孔30 μg蛋白上样,先用80 V, 30 min压线,然后换成120 V, 90 min进行蛋白的分离。电泳结束后取出凝胶,

用考马斯亮蓝染色30 min,然后用洗脱液洗涤凝胶至蛋白条带清晰,最后于凝胶成像系统中成像。

1.2.2 纳米粒的制备、表征及处方筛选

1.2.2.1 制剂的制备 精密称取血红蛋白及牛血清白蛋白(摩尔比1:10)溶于水相中,以适量氯仿-甲醇(体积比4:1)溶液作为油相(含2%乳化剂吐温80)。将水相加至油相内,涡旋混匀后超声(400 W, 2 min),随后于37℃下减压除去有机溶剂,即得包含血红蛋白的白蛋白纳米粒(Hb/BSA-NP)。将1.2.1中提取所得红细胞膜与血红蛋白-白蛋白纳米粒混合,经微型挤出器依次来回挤压通过400 nm、200 nm的聚碳酸酯膜,即得红细胞膜定向包裹的血红蛋白-白蛋白纳米粒(RBC-Hb/BSA-NP)。

白蛋白纳米粒(BSA-NP)制备方法同Hb/BSA-NP,在制备时不加血红蛋白即可。

DSPE-PEG₂₀₀₀-Biotin修饰的RBC-Hb/BSA-NP(RBC-Biotin-Hb/BSA-NP)制备方法同RBC-Hb/BSA-NP,在制备时(质量比为DSPE-PEG₂₀₀₀-Biotin:BSA=3:10)向油相中添加DSPE-PEG₂₀₀₀-Biotin即可。

包载香豆素6及DiD的各纳米粒仍按以上方法制备,在制备时将香豆素6或DiD加入到有机相,其余步骤不变。

1.2.2.2 制剂的表征 将制备所得RBC-Hb/BSA-NP及Hb/BSA-NP溶液置于样品池内,加入纯水稀释,使用激光粒度分析仪测定相应粒径。

将适宜浓度的样品溶液滴至铜网上,静置,待样品沉积后,加1%磷钨酸溶液进行负染,然后加适量三级水清洗,静置过夜。将干燥的样品置于透射电子显微镜下观察形貌并拍摄照片。

1.2.2.3 红细胞膜用量的筛选 将不同体积血液提取得到的红细胞膜与1 mL经DSPE-PEG₂₀₀₀-Biotin修饰的Hb/BSA-NP($\rho_{BSA}=10$ mg/mL)混合后共同通过微型挤出器得到不同用量红细胞膜包裹的RBC-Biotin-Hb/BSA-NP,取适量RBC-Biotin-Hb/BSA-NP于离心管中,加入游离的链霉亲和素溶液混匀,测粒径。

1.2.3 稳定性研究 将制得的RBC-Hb/BSA-NP于4℃冰箱放置72 h,使用激光粒度分析仪测定其在不同时间点的粒径,并其观察外观变化。

1.2.4 红细胞膜定向组装研究 取适宜浓度的RBC-Hb/BSA-NP、红细胞和BSA-NP,加入100单位唾液酸酶,室温静置2 h后,20 000×g离心45 min,取上层清液,按照唾液酸试剂盒说明书检测三者唾液酸含量。

1.2.5 体外细胞摄取实验 以每孔 5×10^3 个细胞在96孔板中接种RAW264.7巨噬细胞,过夜培养。将载香豆素6的RBC-Hb/BSA-NP、Hb/BSA-NP和BSA-NP加到各孔中,37℃孵育1 h,弃去旧培养基,加入PBS清洗细胞(3次),然

后用体积分数为4%多聚甲醛固定20 min, 固定完成后用PBS再次清洗。接着加DAPI对细胞核进行染色, 再次用PBS清洗, 置于激光共聚焦显微镜下观察制剂的摄取情况。

流式细胞仪进行定量分析。将RAW264.7巨噬细胞接种于孔板, 过夜使其贴壁生长, 弃去旧培养基后, PBS清洗2~3次。给药前用酶标仪测定各个制剂的荧光值, 保证各组荧光值一致。将载香豆素6的RBC-Hb/BSA-NP、Hb/BSA-NP和BSA-NP加入到各孔中, 37℃孵育1 h。孵育完成后, 弃去培养基, PBS清洗2~3次, 再用胰酶消化7~8 min, 离心(2 000 r/min, 4 min), 弃去胰酶, PBS再次洗涤, 离心(2 000 r/min, 4 min), 然后用PBS重悬细胞, 30 min内用流式细胞仪进行检测。

1.2.6 体内药动学研究 所有动物实验均符合《实验动物福利伦理审查指南(GB/T 35892-2018)》要求。取SD大鼠(SPF级, 雌性, 180~220 g)9只, 分为3组, 将载DiD的RBC-Hb/BSA-NP、Hb/BSA-NP和BSA-NP通过尾静脉注射进入大鼠体内(200 μg/kg), 分别于0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24和48 h从大鼠眼眶采血约0.5 mL, 10 000 r/min离心10 min, 取50 μL血清+150 μL甲醇, 涡旋, 超声10 min, 再次离心, 取上清进酶标仪测定荧光强度。以时间为横坐标, DiD浓度为纵坐标绘制各组药时曲线。

2 结果

2.1 红细胞膜定向组装白蛋白纳米粒的表征及处方优化

2.1.1 红细胞膜生物学的表征 如图1, SDS-PAGE结果显示, 游离红细胞与提取的红细胞膜蛋白条带几乎一致, 表明实验中提取出来的红细胞膜保留了其表面的主要蛋白, 对后续红细胞膜包裹白蛋白纳米粒无影响。

2.1.2 红细胞膜定向组装白蛋白纳米粒的粒径及Zeta电位的表征 如表1、图2所示, 制备得到的RBC-Hb/BSA-

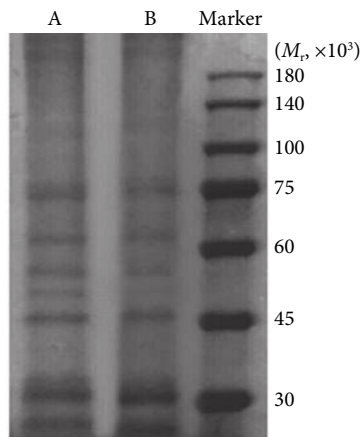


图1 红细胞(A)及红细胞膜(B)的聚丙烯酰胺凝胶电泳图

Fig 1 Polyacrylamide gel electrophoresis of erythrocyte (A) and erythrocyte membrane (B)

NP的粒径为(127.7±3.5) nm, 与Hb/BSA-NP相比粒径增大约12 nm, Hb/BSA-NP电位为(-14.9±0.19) mV, 而RBC-Hb/BSA-NP电位为(-17.1±0.28) mV, 与红细胞膜的厚度和表面Zeta电位相近, 表明红细胞膜成功包覆在了纳米粒表面。除此之外, 透射电镜结果显示, RBC-Hb/BSA-NP呈圆形, 具有清晰的核-壳结构, 进一步证实红细胞膜成功包裹了白蛋白纳米粒。

2.1.3 红细胞膜最佳用量 结果如图3所示, 红细胞膜用

表1 粒径分布及电位测定结果 (x̄±s, n=3)

Table 1 Characterization of different nanoparticles (x̄±s, n=3)

Nanoparticle	Size/nm	PDI	Zeta electric potential/mV
RBC-Hb/BSA-NP	127.7±3.5	0.12±0.02	-17.1±0.28
Hb/BSA-NP	115.8±2.8	0.14±0.03	-14.9±0.19

PDI: Polydispersity index.

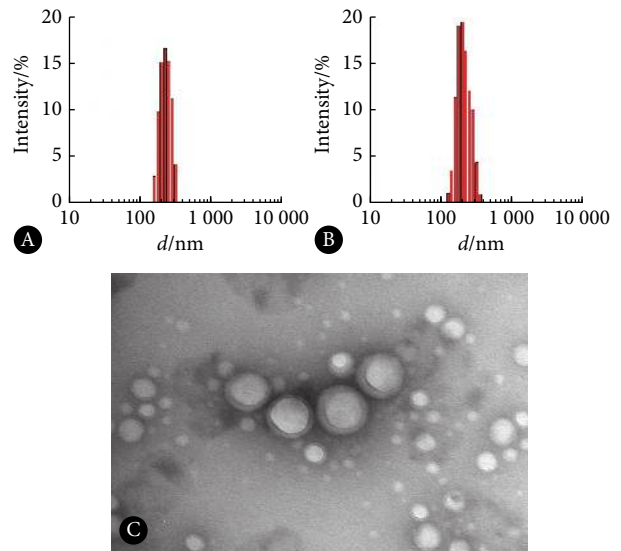


图2 Hb/BSA-NP的的粒径(A)和RBC-Hb/BSA-NP的粒径(B)及透射电镜结果(C×60 000)

Fig 2 The particle size of Hb/BSA-NP (A), and the particle size (B) and the transmission electron microscopy results (C×60 000) of RBC-Hb/BSA-NP

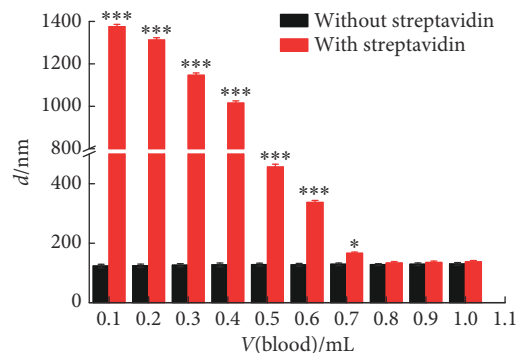


图3 最佳血液用量筛选结果 (n=3)

Fig 3 Optimization of blood volume (n=3)

***P<0.001, *P<0.05, vs. without streptavidin group.

量越高(血液体积越大), 在加入链霉亲和素后, 制剂粒径变化越小, 当血液体积 ≥ 0.8 mL时, 制剂粒径几乎无变化, 说明此时红细胞膜完全包裹了白蛋白纳米粒, 从而屏蔽掉了生物素与链霉亲和素的交联作用, 因此制备红细胞膜时的血液最佳体积为0.8 mL。

2.2 稳定性考察

RBC-Hb/BSA-NP及Hb/BSA-NP在72 h后仍有明显乳光, 且各个时间点的粒径变化不大(图4), 表明这两种制剂72 h内稳定性良好。

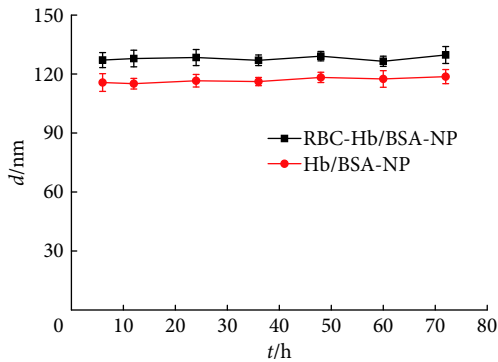
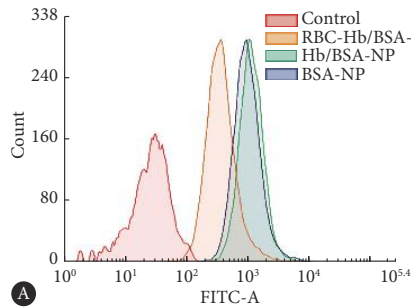


图 4 Hb/BSA-NP及RBC-Hb/BSA-NP稳定性考察结果 (n=3)

Fig 4 Stability of Hb/BSA-NP and RBC-Hb/BSA-NP (n=3)



2.3 红细胞膜定向组装研究

结果如图5, RBC-Hb/BSA-NP中检测到的唾液酸含量较高, 与游离红细胞相比差异无统计学意义, 而普通的白蛋白纳米粒中未检测到唾液酸, 证明RBC-Hb/BSA-NP表面的红细胞膜外侧朝外, 血红蛋白的掺入确实能够使红细胞膜定向包裹白蛋白纳米粒。

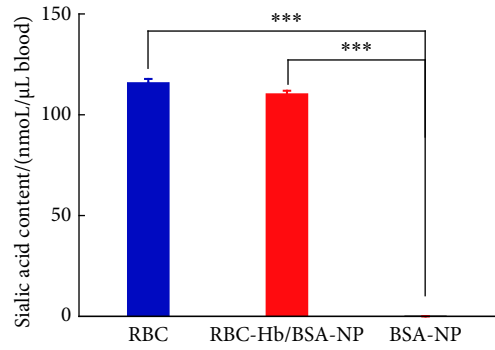


图 5 制剂表面唾液酸含量测定结果 (n=3)

Fig 5 The content of sialic acid on the surface of the RBC-Hb/BSA-NP preparation (n=3)

***P<0.001.

2.4 体外细胞摄取实验

结果见图6, 荧光显微镜结果显示, 在相同条件下,

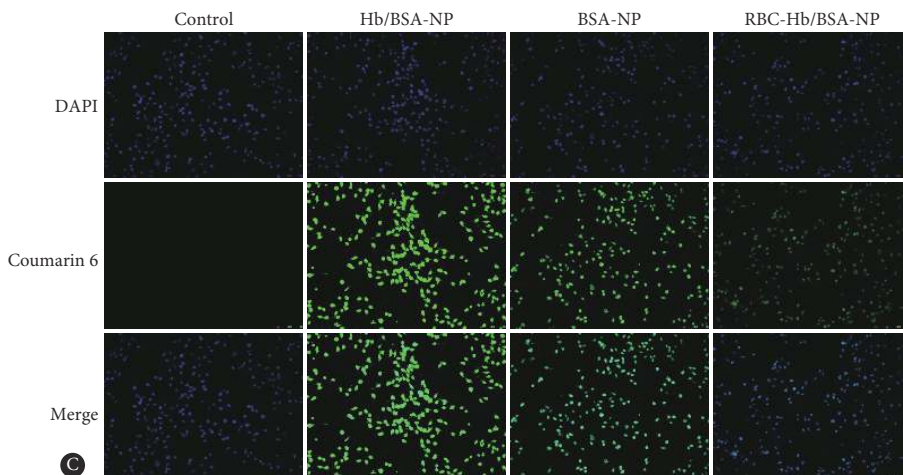
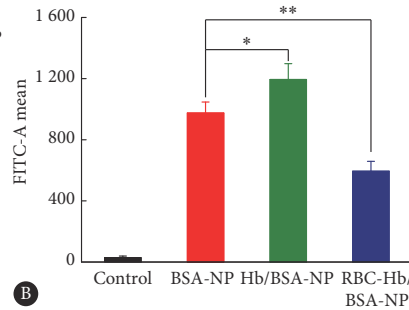


图 6 RAW264.7对不同纳米粒摄取的定性定量分析结果

Fig 6 The qualitative and quantitative analysis results of cellular uptake of different nanoparticles by RAW264.7 cells

A: Flow cytometry results; B: Quantification of the mean fluorescence intensity of fig A (n=3); C: Laser scanning confocal microscopy images, $\times 20$. *P<0.05, **P<0.01.

RBC-Hb/BSA-NP被巨噬细胞摄取量较Hb/BSA-NP与BSA-NP组明显降低,在图中显示出最弱的绿色荧光,Hb/BSA-NP组的荧光的荧光强度最高,略大于BSA-NP组。流式定量分析显示出与荧光显微镜相同的结果,即抗巨噬细胞吞噬能力RBC-Hb/BSA-NP>BSA-NP>Hb/BSA-NP,进一步证实红细胞膜的修饰能够显著减少巨噬细胞对制剂的摄取。

2.5 体内药动学研究

如图7, RBC-Hb/BSA-NP组的DiD浓度一直高于BSA-NP和Hb/BSA-NP组,其中Hb/BSA-NP组的药时曲线处于最低水平。以24 h时血液中DiD浓度为纵坐标绘制柱状图,显示RBC-Hb/BSA-NP在该时间点血药浓度显著高于其余两组,说明RBC-Hb/BSA-NP在体内被消除的速度更慢,红细胞膜的包裹显著延长了制剂在体内的循环时间。

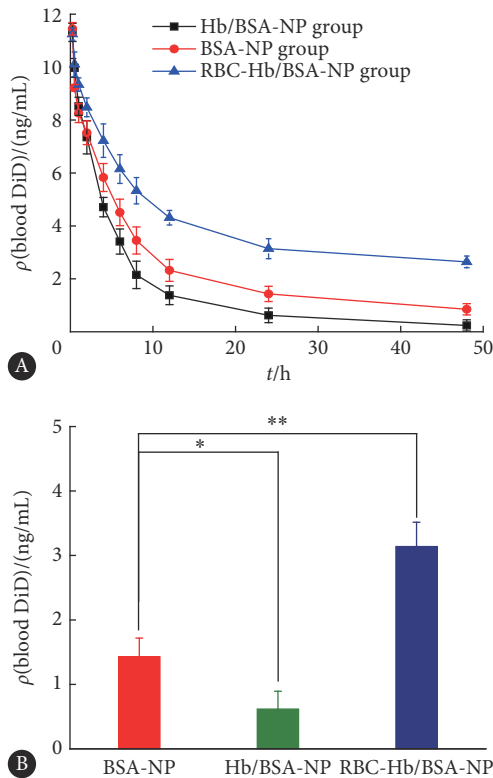


图7 载有DiD的各制剂在大鼠体内的药时曲线(A)及24 h DiD血药浓度(B) ($n=3$)

Fig 7 Drug-time curve of each preparation containing DiD in rats (A) and blood concentration of DiD at 24 h (B) ($n=3$)

* $P<0.05$, ** $P<0.01$.

3 讨论

红细胞由于具有较长的血液循环寿命,可以显著延长制剂在体内循环的时间并提高药物疗效,已被大量用于携带生物活性物质。早在1970年代,科学家就开始使用人类细胞作为药物载体,ANG等^[18]发现破碎的红细胞

可以在一定程度上被重新封闭起来,并首次将其作为外源性酶的载体用于某些疾病的治疗,开启了以红细胞膜作为药物载体的新篇章。

本实验首先成功制备出血红蛋白-白蛋白纳米粒,随后制备了以血红蛋白介导的红细胞膜正向伪装的白蛋白纳米载体。对两者进行表征发现,RBC-Hb/BSA-NP较Hb/BSA-NP的粒径增加约12 nm,Zeta电位为 (-17.1 ± 0.28) mV,与红细胞膜的厚度和表面电荷相吻合;同时,透射电镜结果显示RBC-Hb/BSA-NP具有典型的核-壳结构。然而,若红细胞膜未完全包被纳米粒,则会导致膜在血液循环过程中脱落而纳米粒失去长循环能力。向生物素修饰的白蛋白纳米粒中加入游离链霉亲和素,生物素与链霉亲和素的特异性交联作用^[19]会使其粒径发生变化,若红细胞膜完整覆盖纳米粒,则会完全屏蔽这种作用。依据此原理,本研究筛选出当血液体积为0.8 mL时提取出的红细胞膜为最佳用量。天然细胞膜表面的某些功能蛋白在其发挥生物伪装中扮演着重要角色,验证细胞膜在纳米粒表面的取向是保证避免内皮网状系统清除的关键。唾液酸是红细胞膜上糖蛋白末端糖残基,位于膜外侧,在红细胞的多方面生理学功能中起着重要作用^[20]。通过测定红细胞膜包裹的纳米粒表面的唾液酸含量可判断红细胞膜是否外侧朝外,未处于正确朝向的红细胞膜则检测不到唾液酸的存在。本研究结果发现RBC-Hb/BSA-NP表面的唾液酸含量与游离红细胞的含量相当,说明纳米粒表面细胞膜的朝向是外膜朝外的。传统经静脉注射或者口服进入血液中的纳米粒子,会因网状内皮系统的非特异性识别而被快速代谢,本研究证实红细胞膜修饰后的白蛋白纳米粒能够有效地逃避巨噬细胞的吞噬,另外还通过研究RBC-Hb/BSA-NP的体内药代动力学行为证实其在体内的循环时间显著延长,说明红细胞膜定向包裹后的白蛋白纳米粒具有优异的血液循环能力。

综上所述,本研究成功构建了红细胞膜定向包裹白蛋白纳米仿生递药体系,该递药系统具有良好的体内长循环效果和极好的生物相容性,能够显著延长药物在体内的作用时间,具有广阔的应用前景。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] XU C H, YE P J, ZHOU Y Z, *et al.* Cell membrane-camouflaged nanoparticles as drug carriers for cancer therapy. *Acta Biomater*, 2020, 105: 1-14.
- [2] CHAI Z L, HU X F, LU W Y. Cell membrane-coated nanoparticles for

- tumor-targeted drug delivery. *Small*, 2017, 60(6): 504–510.
- [3] FANG R H, JIANG Y, FANG J C, *et al.* Cell membrane-derived nanomaterials for biomedical applications. *Biomaterials*, 2017, 128: 69–83.
- [4] LUK B T, ZHANG L F. Cell membrane-camouflaged nanoparticles for drug delivery. *J Control Release*, 2015, 220(Pt B): 600–607.
- [5] DIANA D H, WEI X L, FANG R H, *et al.* Erythrocyte-platelet hybrid membrane coating for enhanced nanoparticle functionalization. *Adv Mater*, 2017, 29(16): 1606209[2021-05-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199033/>. doi: 10.1002/adma.201606209.
- [6] HE H L, GUO C Q, WANG J, *et al.* Leutusome: A biomimetic nanoplatform integrating plasma membrane components of leukocytes and tumor cells for remarkably enhanced solid tumor homing. *Nano Lett*, 2018, 18(10): 6164–6174.
- [7] HU C M, ZHANG L, ARYAL S, *et al.* Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(27): 10980–10985.
- [8] GUO Y Y, WANG D, SONG Q L, *et al.* Erythrocyte membrane-enveloped polymeric nanoparticles as nanovaccine for induction of antitumor immunity against melanoma. *ACS Nano*, 2015, 9(7): 6918–6933.
- [9] XUAN M J, SHAO J X, DAI L R, *et al.* Nanocapsules: Macrophage cell membrane camouflaged mesoporous silica nanocapsules for in vivo cancer therapy. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(11): 1578–1578.
- [10] HU C M J, FANG R H, WANG K C, *et al.* Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking. *Nature*, 2015, 526(7571): 118–121.
- [11] YAO C, WU W J, TANG H, *et al.* Self-assembly of stem cell membrane-camouflaged nanocomplex for microRNA-mediated repair of myocardial infarction injury. *Biomaterials*, 2020, 257: 120256[2021-05-28]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961220305020>. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120256.
- [12] FANG R H, HU C M J, LUK B T, *et al.* Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery. *Nano Lett*, 2014, 14(4): 2181–2188.
- [13] GAO W W, HU C M J, FANG R H, *et al.* Surface functionalization of gold nanoparticles with red blood cell membranes. *Adv Mater*, 2013, 25(26): 3549–3553.
- [14] LI L L, XU J H, QI G B, *et al.* Core-shell supramolecular gelatin nanoparticles for adaptive and “on-demand” antibiotic delivery. *ACS Nano*, 2014, 8(5): 4975–4983.
- [15] CAO H Q, DAN Z L, HE X Y, *et al.* Liposomes coated with isolated macrophage membrane can target lung metastasis of breast cancer. *ACS Nano*, 2016, 10(8): 7738–7748.
- [16] 李辉, 王丹丹, 杨蕊, 等. 载药白蛋白纳米粒的研究进展. *中国药物警戒*, 2020, 17(9): 636–642.
- [17] 程正江, 田兴亚. 人带3蛋白结构和功能的研究进展. *国外医学(生理、病理科学与临床分册)*, 2000(5): 377–380.
- [18] ANG E, GLEW R, IHLER G. Enzyme loading of nucleated chicken erythrocytes. *Exp Cell Res*, 1977, 104(2): 430–434.
- [19] DENG L, KITOVA E N, KLASSEN J S. Dissociation kinetics of the streptavidin-biotin interaction measured using direct electrospray ionization mass spectrometry analysis. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2013, 24(1): 49–56.
- [20] GREIG R G, JONES M N. Mechanisms of intercellular adhesion. *Bio Systems*, 1977, 9(1): 43–55.

(2021-04-02收稿, 2021-05-29修回)

编辑 汤洁