

## 特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2025-069

## 合成生物学赋能细胞膜纳米颗粒的精准诊疗

黄扬<sup>1,2</sup>, 李一叶<sup>1,3</sup>, 聂广军<sup>1,2,3</sup>

(<sup>1</sup> 国家纳米科学中心, 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 中国科学院纳米科学卓越创新中心, 北京 100190; <sup>2</sup> 中国科学院大学, 纳米科学与工程学院, 北京 100049; <sup>3</sup> 中国科学院大学, 材料科学与光电技术学院, 北京 100049)

**摘要:** 细胞膜纳米颗粒 (cell membrane-derived nanoparticle, CNP) 能够有效整合天然细胞膜的生物学特性和纳米材料的理化性质, 在疾病诊疗研究中展现出循环时间长、生物相容性好和靶向特异性强等优势; 但其临床应用受限于天然膜的异质性和功能局限性。合成生物学为突破这一瓶颈提供了创新性策略, 驱动 CNP 实现从天然仿生到精准设计的范式转变。基因工程技术通过物理、化学及生物学手段精准编辑细胞膜蛋白表达, 而代谢工程技术通过糖类和脂质代谢等通路实现细胞膜表面功能分子的定向锚定, 从而赋予 CNP 增强的靶向特异性、智能响应性与多功能协同性, 使其在恶性肿瘤、心血管疾病和感染性疾病等多种疾病领域展现出巨大潜力。尽管在安全性评估、规模化生产和监管框架构建等方面仍面临挑战, 但随着人工智能辅助设计、新型基因编辑和代谢介入技术的发展以及标准化生产平台的建立, 合成生物学赋能的 CNP 有望实现从实验室研究向临床应用的跨越, 发展成为助力精准医疗的智能纳米诊疗平台。

**关键词:** 细胞膜纳米颗粒; 合成生物学; 基因工程; 代谢工程; 精准医疗

**中图分类号:** Q816 **文献标志码:** A

## Synthetic biology-powered cell membrane-derived nanoparticles for precision theranostics

HUANG Yang<sup>1,2</sup>, LI Yiye<sup>1,3</sup>, NIE Guangjun<sup>1,2,3</sup>

(<sup>1</sup> CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, CAS Center for Excellence in Nanoscience, National Center for Nanoscience and Technology of China, Beijing 100190, China; <sup>2</sup> School of Nanoscience and Engineering, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; <sup>3</sup> College of Materials Science and Opto-Electronic Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** Cell membrane-derived nanoparticles (CNPs) integrate the biological characteristics of natural cell membranes (e.g., immune evasion, lesion targeting and immune modulation) for the tailorable physicochemical properties of synthetic nanomaterials, demonstrating significant advantages such as prolonged circulation, high

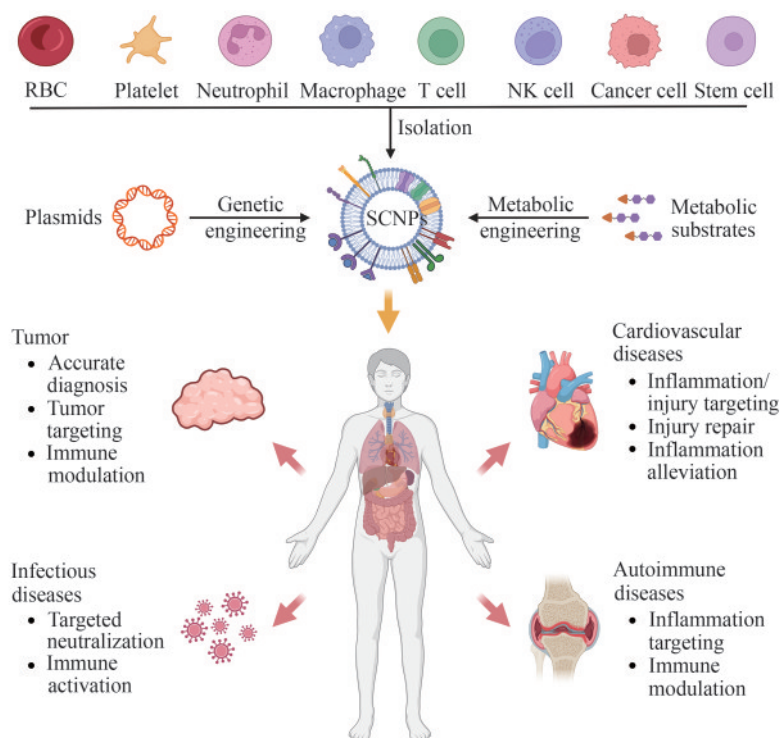
收稿日期: 2025-06-30 修回日期: 2025-07-23

基金项目: 国家自然科学基金 (2021YFA1201103, 2023YFC2509900)

引用本文: 黄扬, 李一叶, 聂广军. 合成生物学赋能细胞膜纳米颗粒的精准诊疗[J]. 合成生物学, 2026, 7(1): 177-199

Citation: HUANG Yang, LI Yiye, NIE Guangjun. Synthetic biology-powered cell membrane-derived nanoparticles for precision theranostics [J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7(1): 177-199

biocompatibility, and specific targeting in disease diagnosis and treatment. However, their clinical applications are limited by the inherent heterogeneity and functional limitations of natural membranes, including restricted targeting specificity, uncontrollable responsiveness, and lack of functionality. Synthetic biology provides innovative strategies to overcome these bottlenecks, driving a paradigm shift in CNPs from natural biomimicry to precise design. Genetic engineering enables precise editing of cell membrane protein expression *via* physical (*e.g.*, electroporation, microinjection, and gene gun), chemical (cationic lipids/polymers), and biological (viral vectors) strategies. Concurrently, metabolic engineering regulates the directional anchoring of functional moieties on cell membranes through manipulating cells' natural biosynthetic pathways, such as glycan (sialic acid and N-acetylgalactosamine (GalNAc) salvage pathways) and lipid (cytidine 5'-diphosphocholine pathway) metabolism. These approaches endow CNPs with enhanced targeting specificity, intelligent responsiveness (*e.g.*, pH/enzyme/light-triggered drug release), and multifunctional synergy, enabling them to demonstrate significant therapeutic potentials on diverse diseases including malignant tumors, cardiovascular diseases, and infectious diseases. In oncology, synthetic CNPs (SCNPs) deliver chemotherapeutics, radiotherapy sensitizers and contrast agents with tumor-homing specificity and enable innovative immunotherapies by presenting checkpoint inhibitors, tumor antigens or adjuvants. For cardiovascular diseases, SCNPs demonstrate remarkable inflammatory targeting and alleviation capabilities. In infectious diseases, SCNPs neutralize toxins, bacteria, and viruses as broad-spectrum "nanosponges", while antigen-presenting SCNPs act as potent vaccines. Applications of SCNPs extend to autoimmune conditions, neurodegenerative disorders, and bone-related diseases. Although challenges remain in safety assessment, scalable manufacturing, and regulatory framework, advances in artificial intelligence-assisted rational design, novel gene editing tools (*e.g.*, prime editing) for safer genomic modifications, metabolic intervention technologies, alongside the establishment of standardized production platforms, are poised to bridge the gap between laboratory research and clinic practice. Ultimately, synthetic biology-powered CNPs are anticipated to be evolved into intelligent nano-theranostic platforms facilitating precision medicine.



**Keywords:** cell membrane-derived nanoparticles; synthetic biology; genetic engineering; metabolic engineering; precision medicine

纳米医学的兴起为疾病预防、诊断和治疗带来革命性变革。相比传统诊疗手段，纳米生物医用材料能够通过药物载体的精准设计和定向修饰实现更高效的疾病诊断和治疗<sup>[1]</sup>。然而，“外源性”导致的快速免疫清除致使人造纳米材料面临半衰期短、病灶蓄积不足等严峻挑战，严重阻碍其临床转化。而聚乙二醇（polyethylene glycol, PEG）包被等“隐形”策略可能诱发体内免疫应答，影响多次给药效果，并增加免疫清除风险<sup>[2-4]</sup>。

细胞膜纳米颗粒（cell membrane-derived nanoparticle, CNP）是一类以天然或人工修饰的细胞膜为主要结构单元构建的纳米尺度（通常10~200 nm）仿生载体<sup>[5-6]</sup>。2011年，Zhang等<sup>[7]</sup>首次利用天然红细胞膜包覆聚合物纳米颗粒，以减少巨噬细胞摄取并显著改善其循环时间。2013年，Parodi等<sup>[8]</sup>成功将细胞膜材料的选择范围由无核细胞推广至白细胞等有核细胞。此后，血小板、免疫细胞、肿瘤细胞和干细胞等各种天然细胞膜被广泛用于设计构建仿生纳米药物体系。细胞膜的来源也愈加丰富，从真核细胞拓展到原核细胞，由细胞膜延伸至细胞器膜。

CNP有效结合了细胞膜的表面特性和纳米颗粒的理化性质，在长循环、智能靶向和生物安全性等方面具有独特优势。细胞膜表面的生物活性成分（如膜蛋白、糖类、脂质等）赋予了CNP良好的生物相容性及天然膜的生物学功能（如免疫逃避、抗原呈递和细胞/组织特异性靶向等），推动了CNP在恶性肿瘤、心血管疾病、感染性疾病和自身免疫性疾病等诊疗中的应用<sup>[5, 7-14]</sup>。例如，CD47是一种广泛表达于红细胞和血小板等细胞膜表面的跨膜蛋白，通过选择性结合巨噬细胞表面的SIRP $\alpha$ ，释放“不要吃我（don't eat me）”信号。因此，红细胞膜包被可显著减少巨噬细胞对纳米颗粒的摄取，延长其体内循环时间<sup>[7]</sup>。此外，黏附分子与其配体之间的相互作用赋予CNP源于亲本膜的靶向性。例如，多种白细胞膜表面高表达的淋巴细胞功能相关抗原-1，能够识别和结合炎症内皮细胞表面的细胞间黏附分子-1，使得相关SCNP能够精准靶向炎症病灶；结合白细胞膜的天然免疫调节功能，为炎症性疾病的治疗提供了一种有效的策略<sup>[15-17]</sup>。

同源靶向是CNP的另一靶向策略。例如，肿瘤细胞膜上大量存在的N-钙黏蛋白、E-钙黏蛋白和EpCAM等黏附分子可促进同源膜相互作用并促进细胞的选择性肿瘤蓄积；且其表面肿瘤特异性抗原可激活免疫反应，是治疗性肿瘤疫苗的理想载体和佐剂<sup>[11, 18-23]</sup>。此外，外源性化学毒物、神经毒素、内源性内毒素、炎症因子以及细菌和病毒等感染性病原体，均通过与宿主细胞相互作用发挥生物活性。CNP继承了源细胞的各类表面受体，可作为细胞诱饵，有效拦截多种病理因子，表现出广谱的解毒和防毒能力，在感染性疾病治疗中发挥重要作用<sup>[15, 24-25]</sup>。Zhang等<sup>[15]</sup>首次使用红细胞膜包裹聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]纳米颗粒，作为天然红细胞的诱饵，中和穿孔素。红细胞膜纳米海绵也被拓展用于中和其他毒性物质，包括病理抗体和小分子毒物等<sup>[26]</sup>。然而，天然细胞膜表面功能蛋白的种类与密度受限于源细胞，难以满足临床疾病诊疗的高效应、可调控、多功能等需求。例如，天然肿瘤细胞膜表面同源配体的密度可能不足以实现显著的靶向效应，且靶向效果受肿瘤异质性和复杂体内环境所限，其激活的免疫应答强度也需得到更精准的控制。此外，肿瘤微环境响应型设计有助于进一步减少治疗毒副作用<sup>[27-28]</sup>。因此，突破天然生物膜的功能边界已成为CNP领域发展的关键瓶颈<sup>[20]</sup>。

合成生物学的兴起为CNP的功能重塑提供了革命性工具。该学科以工程化设计理念为核心，通过构建标准化基因线路和模块化代谢原件，实现对生物系统的理性设计与重构<sup>[29-30]</sup>。相较于传统生物膜改造策略，合成生物学可通过基因工程手段，精确调控天然膜蛋白的丰度和取向或引入非天然膜蛋白表达，甚至能够通过设计膜锚将任意功能分子高效、稳定地锚定在细胞膜表面<sup>[31-33]</sup>。而代谢工程技术则通过修饰、改造细胞的天然生物合成途径，将各种功能分子无损地引入细胞膜，从而实现对CNP理化性质及其与生物环境相互作用的精准调控<sup>[34-35]</sup>。这些合成生物技术驱动了基于CNP的精准诊疗策略的发展。本文将系统总结以基因工程和代谢工程为代表的合成生物技术赋予CNP的核心功能，并对其在多种疾病诊疗中的创

新实践和临床转化面临的挑战进行探讨和展望。

## 1 CNP概述

CNP是指通过纳米技术分离纯化天然或工程化的细胞膜，获得由细胞膜包被的有核或无核的仿生纳米颗粒。根据膜来源和制备策略的差异，CNP可分为天然细胞膜纳米颗粒（natural CNP, NCNP）与合成细胞膜纳米颗粒（synthetic CNP, SCNP）。这种细胞膜类型的演变不仅反映了制备技术路线的迭代，更体现了从天然仿生到精准设计的研究范式转变。

### 1.1 天然细胞膜纳米颗粒

NCNP是直接利用从天然来源细胞分离纯化的细胞膜构建的CNP，其功能主要依赖于源细胞的固有生物学特性。NCNP的制备主要分为天然细胞膜的提取、纳米核心的制备和细胞膜与纳米核心的融合三步（图1）<sup>[20]</sup>。

细胞膜的提取涉及细胞裂解和膜纯化，具体方法取决于所用细胞类型。无核细胞（如红细胞和血小板）的膜提取较为简单。通常利用离心等

技术从全血中分离细胞后，通过低渗裂解或反复冻融实现细胞温和破坏，随后离心除去可溶性蛋白，所得含膜混合物通过挤压或超声进一步加工以制备纳米尺寸的膜囊泡<sup>[5, 36-38]</sup>。巨噬细胞、中性粒细胞和肿瘤细胞等有核细胞的膜提取相对复杂。通常首先通过低渗裂解、超声处理和均质化等方法裂解细胞，随后利用梯度离心、差速离心或超滤技术除去细胞核和细胞质，最终通过挤压或超声处理获得纳米尺寸的膜囊泡<sup>[12, 36, 39]</sup>。

CNP可借助不同的纳米内核获得各种功能。纳米内核主要由合成材料构成，包括聚合物纳米颗粒（polymeric nanoparticle, PNP）、金纳米颗粒（gold nanoparticle, AuNP）和介孔二氧化硅纳米颗粒（mesoporous silica nanoparticle, MSN）等<sup>[20]</sup>。目前主要通过挤压法、超声处理和电穿孔等技术实现细胞膜和纳米核心的融合。挤压法通过聚碳酸酯膜或微流控装置将细胞膜和纳米核心共挤压，促进细胞膜均匀包被纳米核心<sup>[40]</sup>。该方法操作简便，所得颗粒尺寸可控且均一；但存在样品损失，不利于大规模生产。超声技术利用超声能量破坏细胞膜，使其可与纳米内核通过非共价相互作用自发地相互结合<sup>[20]</sup>。这一技术快速、高效且样品损失较少，在规模化生产中独具优势；但所得产品均一性较差，且超声过程中产生的瞬时高温高

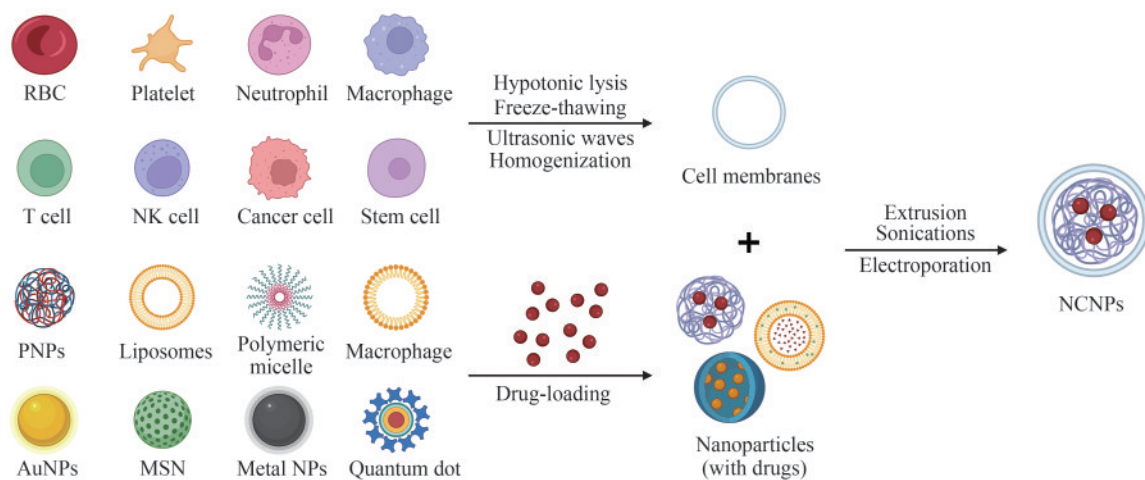


图1 NCNP的制备

(NCNP的制备主要分为三个步骤：①天然细胞膜的提取，主要技术包括低渗裂解、反复冻融、超声和均质化；②纳米核心的制备；③细胞膜与纳米核心的融合，主要技术包括挤压法、超声处理和电穿孔)

Fig. 1 Preparation of NCNPs

[The preparation of NCNPs usually involves three steps: ① natural cell membrane extraction, mainly involves techniques such as hypotonic lysis, freeze-thawing, ultrasonic waves, and homogenization; ② preparation of nanocores; ③ fusion of cell membrane and nanocore, mainly involves techniques such as extrusion, sonication, and electroporation.]

压可能会损伤细胞膜中的蛋白质和脂质结构,从而影响其生物学功能<sup>[5, 40, 20]</sup>。电穿孔技术利用快速高压电脉冲在细胞膜上产生瞬时孔道,促进纳米内核进入<sup>[41]</sup>。该方法具有高通量和可量化标准,所得产物具有更好的完整性和稳定性,适合工业规模生产,但对装置和成本提出更高要求。

此外,不同来源的细胞膜赋予NCNP不同的天然生物学功能。目前,红细胞、血小板、免疫细胞、肿瘤细胞等多种细胞来源的CNP已得到广泛制备,在生物成像、药物递送、免疫调节等领域得到重点研究<sup>[5]</sup>。

红细胞膜纳米颗粒(red blood cell membrane-derived nanoparticle, RBCNP)具有高度的生物相容性、可降解性和长循环等特性,而且制备简单、成本低廉,具有规模化生产的潜力,是目前研究最多的CNP之一,已在肿瘤等疾病的临床前研究中取得一定进展<sup>[20, 40]</sup>。如前文所述,膜蛋白CD47能够帮助RBCNP有效实现巨噬细胞相关的免疫逃逸,将其半衰期提高到39.6 h,远超PEG修饰的相同内核纳米颗粒(15.8 h)<sup>[7]</sup>。此外,RBC参与先天免疫,其细胞膜表面表达C1补体受体、Toll样受体(Toll like receptor, TLR) 9等多种受体,能够作为“纳米海绵”竞争性吸附各类毒素分子,发挥解毒效应<sup>[15]</sup>。

血小板膜纳米颗粒(platelet membrane-derived nanoparticle, PMNP)是另一种常见的CNP,具有良好的免疫相容性和选择性黏附能力<sup>[42]</sup>。血小板膜表面表达CD47,可实现与RBC类似的免疫逃逸。此外,血小板能够通过表面膜蛋白(如GP I b $\alpha$ 、GP I a/II a、GP VI、 $\alpha$  II b $\beta$ 3、P-选择素等)与活化内皮细胞表面的von Willebrand因子及其他黏附分子相结合,选择性聚集并黏附于受损血管和发炎内皮<sup>[20, 43]</sup>。此外,膜蛋白 $\alpha$ 6 $\beta$ 1、 $\alpha$  II b $\beta$ 3和P-选择素被认为参与血小板-肿瘤细胞相互作用和肿瘤转移<sup>[44]</sup>。PMNP继承了血小板的天然特性,具有特异性靶向受损血管、发炎内皮和肿瘤组织的潜力,已在心血管疾病、炎症性疾病和肿瘤等疾病的治疗中得到充分研究<sup>[45-48]</sup>。

各种免疫细胞膜来源的纳米颗粒(immune cell membrane-derived NP, ICNP)能够基于天然膜自身性质,逃避免疫清除,实现炎症、癌症等

特定病灶靶向,并激发特定免疫功能。例如,巨噬细胞可通过膜蛋白Mac-1和CD44向炎症部位募集,或通过TLR、清道夫受体和甘露糖受体等结合并识别病原体,中和毒性分子并激活相关免疫反应;中性粒细胞可通过P/E选择素与P-选择素糖蛋白配体及整合素的相互作用聚集到炎症或肿瘤部位;树突状细胞(dendritic cell, DC)则履行抗原呈递功能<sup>[49-51]</sup>。ICNP保留了免疫细胞关键膜蛋白,因此具有与源细胞类似的靶向和免疫调控功能,为抗癌、抗炎和抗感染治疗提供生物基础。

肿瘤细胞膜纳米颗粒(cancer cell membrane-derived NP, CCNP)继承了肿瘤细胞的天然免疫逃逸和肿瘤归巢特征<sup>[11]</sup>。肿瘤细胞膜表面同样高表达CD47,并通过选择素、整联蛋白、免疫球蛋白超家族(Ig-SF)和淋巴细胞归巢受体(如CD44)等肿瘤细胞黏附分子实现对膜来源肿瘤的同源靶向<sup>[20]</sup>。因此,CCNP能够有效实现在肿瘤部位的特异性蓄积,在癌症治疗中具有独特潜力。

尽管NCNP能够继承源细胞功能,在生物安全、长效循环和病灶靶向等方面具有显著优势,但其功能高度依赖于膜来源细胞的固有特性,在其功能的类型、强度及可控性等方面存在天然的局限。因此,迫切需要通过细胞膜进行工程化改造以获得具有定制化功能的SCNP。

## 1.2 合成细胞膜纳米颗粒

目前,多种膜工程化策略已被研发用于CNP表面细胞膜的定向功能化改造,主要包括脂质插入、膜融合、基因工程和代谢工程等(图2)<sup>[5, 27]</sup>。

脂质插入是一种通过挤出、超声等手段将功能性配体插入细胞膜的物理工程策略。在插入前,首先合成配体-连接体-脂质缀合物<sup>[5, 27]</sup>。由于磷脂双分子层的流动性,1,2-二硬脂酰基-*sn*-甘油-3-磷酸乙醇胺-*N*-[氨基(聚乙二醇)]等脂质锚可以通过疏水相互作用自发地整合入细胞膜,从而将功能性配体表达其上。因其简易性、通用性和非破坏性,脂质插入已被广泛应用于细胞膜的功能化,但也对连接配体位置和密度的控制提出了挑战。

不同类型的细胞膜在生物医学应用中具有各自独特的优势和适用性,这也启发研究人员按需

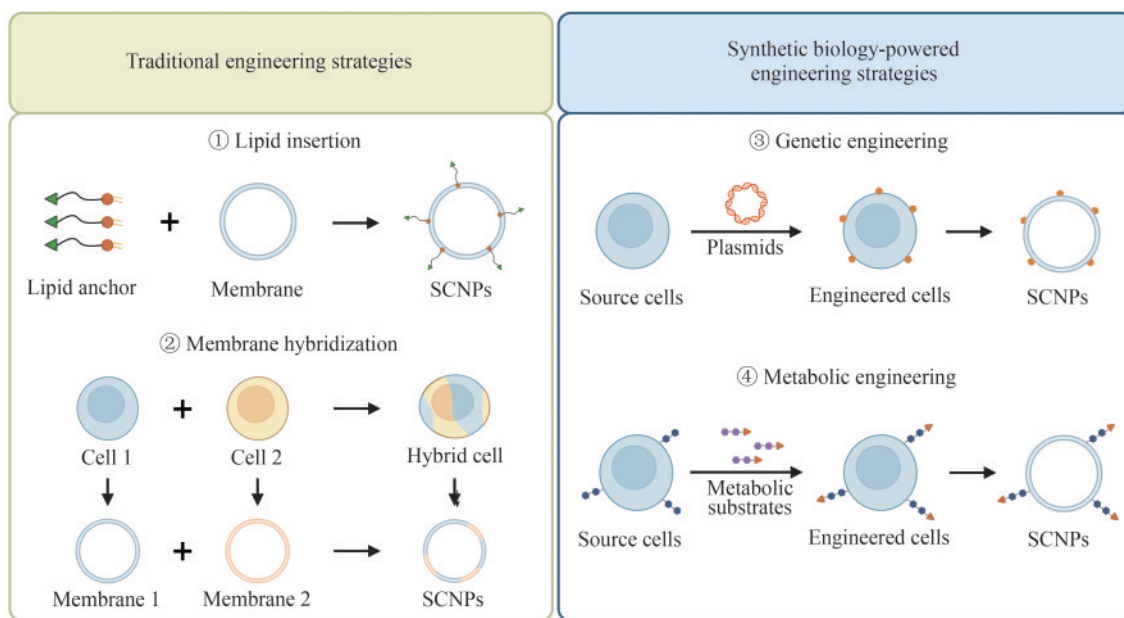


图2 SCNP的功能化策略

[主要包括：①脂质插入，通过脂质锚将功能配体结合到天然细胞膜上；②膜杂交，通过从单个细胞类型中提取膜后融合，或融合不同的活细胞然后从杂交细胞中提取膜；③基因工程，通过选择性基因编辑改变细胞表面的蛋白质表达；④代谢工程，将功能基因与代谢底物结合，通过天然代谢途径将其锚定在细胞表面]

Fig. 2 Engineering strategies for SCNP

[Mainly includes: ① lipid insertion, which incorporates functional ligands onto natural cell membranes through a lipid anchor; ② membrane hybridization, which derives the membrane from individual cell types and then fuse them or fuses different live cells and then derives membrane from the cell hybrids; ③ genetic engineering, which alters protein expression on the cell surfaces through selective gene editing and ④ metabolic engineering, which conjugates functional moieties with metabolic substrates to anchor them to the cell surfaces through natural metabolic pathways.]

融合不同类型的细胞膜来实现不同天然膜功能的互补与集成<sup>[52]</sup>。目前主要有两种获得杂合膜的策略：①先提取后融合，即从单个类型细胞中获得各种细胞膜后，通过搅拌、挤出或超声等方法对不同类型的细胞膜进行融合；②先融合后提取，即先融合不同类型的活细胞，然后从获得的杂合细胞中提取细胞膜。相比各亲本细胞膜，杂合细胞膜具有更多样化的性能。细胞膜融合策略具有高度的灵活性和功能整合性，但也可能导致预期之外的膜蛋白破坏和取向改变（如融合时磷脂双分子层重组导致的膜蛋白翻转或结构扭曲），因此需要对关键膜蛋白进行定点修饰<sup>[27]</sup>。

相比脂质插入和膜融合技术，合成生物学手段（主要包括基因工程和代谢工程）提供了一种更为精准、有效的工程化策略。例如，通过基因工程方法在细胞膜表面表达特异性功能蛋白，可借助细胞自身严格的遗传控制表达系统，有效避免非预期的蛋白取向、结构扭曲和对现有膜蛋白的干扰，且目标蛋白能够获得有效的天然翻译后

修饰（例如糖基化、乙酰化、磷酸化等），这对于SCNP的生物学功能至关重要<sup>[53]</sup>。

## 2 SCNP的合成生物学设计

合成生物学主要通过基因工程、代谢工程等手段改造天然细胞膜，赋予SCNP更为精准的靶向性、动态响应性和多功能协同性<sup>[50]</sup>。

### 2.1 基因工程技术

#### 2.1.1 基因设计策略

基因序列的设计是实现目标蛋白表达和功能的基础。膜蛋白通常通过信号肽和疏水性跨膜区实现膜锚定<sup>[54]</sup>。信号肽作为“邮政编码”，在蛋白质合成过程中引导蛋白质在细胞内的正确转运和定位<sup>[55]</sup>。跨膜区为蛋白序列中跨越磷脂层的结构单元，对于蛋白质的膜定位和功能至关重要<sup>[56]</sup>。

因此，二者是实现细胞膜表面工程化的关键组分。天然膜蛋白是细胞功能的关键执行者，在细胞黏附以及分子或受体细胞的识别和信号传导中发挥至关重要的作用，通过基因工程手段富集或敲除天然存在的功能性膜蛋白以确保表达产物的密度、取向和膜分布，是一种实现 SCNP 定制化功能的简单策略<sup>[53]</sup>。由于天然膜蛋白通常存在信号肽和跨膜区，因此可直接使用目标蛋白编码序列（coding sequence, CDS）；通过选择不同强度的组成型启动子、密码子优化（使用宿主细胞偏好性密码子）或优化/插入/替换信号肽，可进一步调控目标蛋白表达强度和膜蛋白定位<sup>[57-59]</sup>。这种直接的基因改造方法已被用于 SCNP 膜表面靶向分子、治疗性物质和中和受体的表达<sup>[31, 60-61]</sup>。

在实际诊疗中，往往需要在 SCNP 膜表面引入非天然存在的蛋白，以实现特定的生物学功能。为应对这一需求，可通过基因工程技术将目的蛋白与某一天然膜蛋白的信号肽和跨膜区进行融合，从而将其锚定到细胞表面。这种方法可以更加精确地控制目标蛋白的呈递<sup>[62]</sup>。例如，有研究通过与 CD 28 跨膜区连接，将磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3（glypican-3, GPC 3）特异性单链可变片段表达于 CAR-T 细胞膜上，使其能够特异性识别和结合 GPC 3<sup>+</sup> 肝癌细胞。将其包被于负载 IR780 的二氧化

硅纳米颗粒表面，所得 SCNP 能够有效靶向肝癌部位，提升光热疗法疗效<sup>[33]</sup>。

尽管上述策略已被广泛用于功能性 SCNP 的开发，但仍存在设计复杂、普适性差等问题，而且外源序列的插入还可能引发膜蛋白的错误折叠、功能减弱及表达水平降低。为解决上述问题，Zhang 等<sup>[32]</sup>提出了基于 SpyTag/SpyCatcher 系统的 CNP 模块化制备方法。SpyTag 和 SpyCatcher 可以实现稳定、特异、高效的自发性共价连接，因此通过基因工程手段表达 SpyCatcher 膜锚的细胞膜可与修饰有 SpyTag 的任意配体结合，是一种设计简单、普适性强的 SCNP 功能化策略。

### 2.1.2 基因转染技术

基因转染指通过物理、化学或生物方法进行目标核酸的细胞内递送和表达，以实现细胞膜表面蛋白的精准调控（图3）<sup>[63]</sup>。

游离核酸因其亲水性和负电性，难以有效穿透细胞膜进入细胞。电穿孔、显微注射、基因枪、激光、超声等可通过物理或机械方式增强细胞膜通透性，将核酸直接转移到细胞质或细胞核中<sup>[63-64]</sup>。电穿孔法通过短暂的强电脉冲在细胞表面形成瞬时孔道，促进目标核酸进入细胞。脉冲结束后，细胞膜结构重新恢复以实现核酸的高效转染<sup>[65-66]</sup>。该方法适用性广且转染效率高，常用于转

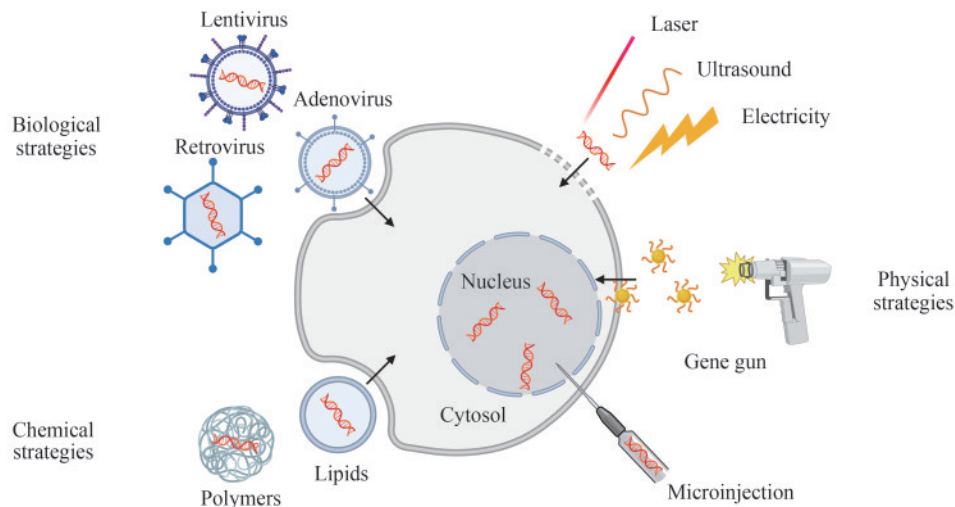


图3 基因转染策略

[主要包括物理策略（如电/超声/激光辅助穿孔、基因枪和显微注射等）、化学策略（如阳离子脂质/聚合物介导的跨膜运输等）和生物策略（如病毒转导等）]

Fig. 3 Strategies for gene transfection

[It mainly includes physical strategies (e.g., electricity/ultrasound/laser -assisted perforation, gene gun and microinjection), chemical strategies (e.g., cationic lipids/polymers -mediated transmembrane transport), and biological strategies (e.g., viral transduction).]

染原代细胞、干细胞和B细胞等难转染细胞，但具有诱导细胞死亡和核酸降解的风险<sup>[65, 67]</sup>。与之类似，激光和超声可在细胞膜表面形成瞬时孔道以允许外源核酸进入，但同样存在细胞损伤和死亡风险<sup>[67-69]</sup>。另外，显微注射法使用特制微针将目标核酸直接注入细胞特定区域，转染效率高但操作复杂、成本较高且不适用于转染大批量细胞<sup>[70]</sup>。基因枪法则使用高速微粒子将DNA直接射入细胞内，快速、简便但细胞死亡率高<sup>[63]</sup>。目前，核酸的物理转染方法已被应用于CAR-T疗法的临床前研究，但在SCNP制备领域尚未得到广泛研究<sup>[71]</sup>。

化学转染方法主要通过化学物质与核酸结合形成复合物以促进其被细胞内吞。相比早期使用的葡聚糖、磷酸钙等物质，阳离子脂质体和聚合物因具有更好的安全性、更高的转染效率和更优的批次间一致性而更受青睐。它们可与负电性核酸结合形成复合物并被带负电的细胞膜吸附，复合物通过内吞作用或直接与质膜融合进入细胞并释放核酸<sup>[62]</sup>。该方法体外转染效率高且能够携带大量基因，操作简便，易于大规模生产，但所用脂质和聚合物具有潜在的细胞毒性风险<sup>[72]</sup>。目前，已有多种基于此类机制的非病毒转染试剂实现了商品化，包括Lipofectamine 2000<sup>®</sup>、Fugene<sup>®</sup> 6、jetPRIME<sup>®</sup>和GoldenTran<sup>®</sup>-S等<sup>[73-75]</sup>。

生物转染方法主要通过病毒载体将目标核酸导入细胞。病毒能高效整合其遗传物质至宿主基因组，实现靶细胞中目的蛋白的持续高表达。目前，包括腺病毒、腺相关病毒（adeno-associated virus, AAV）和慢病毒等在内的多种病毒载体已被广泛应用于SCNP的合成<sup>[19, 76-82]</sup>。腺病毒为非整合、无包膜线性双链DNA病毒，基因组长度约26~40 kb，转染效率高且具有广泛的细胞嗜性，尤其适用于转染原代非增殖细胞<sup>[63]</sup>。此外，腺病毒转染后不会整合入宿主基因组，因此可避免插入突变和随机效应风险，安全性较高，但仅能用于瞬时转染<sup>[83]</sup>。AAV为小型无包膜单链DNA病毒，基因组长度约5 kb，本身无自主复制能力，需依赖辅助病毒以完成复制周期<sup>[84]</sup>。相比其他病毒载体，AAV免疫原性最低，安全性高，但包装能力弱且诱发的蛋白表达水平较低。慢病毒为具有包膜的单链RNA病毒，基因组容量为8~10 kb，

是逆转录病毒的一种亚型。相比其他逆转录病毒，慢病毒能够转染分裂和非分裂细胞，包括神经元等难以转染的终末分化细胞<sup>[85]</sup>。此外，慢病毒能够整合入宿主基因组而诱导稳定的转基因表达，可用于构建稳转细胞系，以减少批次间异质性并提高可扩展性，是目前SCNP设计中使用最多的病毒载体<sup>[62]</sup>。总的来说，病毒载体能够实现高效、稳定的转染，尤其适用于难以转染的细胞类型，但技术难度高、基因容量较小且存在免疫原性和致突变风险等生物安全性担忧。

基因工程技术的发展为设计具有特定功能的细胞膜提供了可能，可实现靶向分子、响应性分子或免疫调节因子等的可控表达，显著拓展了SCNP的生物学功能和应用（表1）。随着基因编辑技术的快速发展，有望实现更加精准、高效且成本低廉的SCNP细胞膜改造。

## 2.2 代谢工程技术

代谢工程技术通过将功能分子与代谢底物缀合，使其被细胞内化并参与天然生物合成途径，最终实现功能分子的膜锚定<sup>[5]</sup>。根据所涉及的不同生物合成途径，用于SCNP膜编辑的代谢工程技术可进一步分为糖工程和脂质工程策略（表2）。

### 2.2.1 糖工程技术

糖工程技术利用寡糖和糖缀合物的生物合成途径来修饰细胞膜，包括唾液酸途径、岩藻糖和N-乙酰半乳糖胺（N-acetylmannosamine, GalNAc）补救合成途径等<sup>[94]</sup>。细胞表面的聚唾液酸化神经节苷脂[如单唾液酸神经节苷脂（mono-sialoganglioside, GM1）和三唾液酸神经节苷脂]是肉毒杆菌毒素（botulinum toxin, BoNT）结合和致毒的关键受体。四酰化N-乙酰甘露糖胺（N-acetylmannosamine-tetraacylated, Ac<sub>4</sub>ManNAc）可通过唾液酸代谢和糖基化促进巨噬细胞膜上的神经节苷脂表达，使制备的CNP表达出更高的BoNT结合和解毒能力<sup>[34, 87]</sup>。

通过糖代谢工程手段在靶细胞中引入特定基团构建人工“受体样”靶点，使携带配对基团的CNP通过生物正交反应与之共价结合，已成为一种无损、高效的特异性细胞靶向策略。基于该生

表1 基因工程化细胞膜纳米颗粒的生物医学应用

Table 1 Biomedical applications of nanoparticles with genetically engineered membranes

| 基因递送载体  | 细胞膜来源   | 特异表达蛋白      | 生物医学应用               | 参考文献   |                                   |      |
|---------|---------|-------------|----------------------|--|-----------------------------------|------|
| 病毒载体    | 逆转录病毒载体 | 脂肪来源<br>干细胞 | CXCR4                | 通过 CXCR4/SDF-1 靶向炎症部位                            | [76]                              |      |
|         |         | 慢病毒载体       | RAW 264.7            | CCR2   | 通过 CCR2/CCL2 靶向炎症部位, 阻断炎症信号, 缓解炎症 | [77] |
|         |         | LX2         | TRAIL                | 通过 TRAIL-受体相互作用诱导肿瘤细胞凋亡                          | [80]                              |      |
|         |         | 神经干细胞       | CXCR4                | 通过 CXCR4/SDF-1 靶向炎症部位, 跨越血脑屏障                    | [82]                              |      |
|         |         | CT26        | HER2 抗体              | 通过 HER2 抗体/HER 靶向肿瘤部位, 激活肿瘤免疫                    | [19]                              |      |
|         |         | RAW 264.7   | HA, RAGE             | 通过 RAGE/S100A9 靶向炎症受损心肌, 缓解炎症和心肌损伤; 通过 HA 实现内体逃逸 | [81]                              |      |
|         | 腺病毒载体   | DC          | MHC- I ,<br>PD 1, B7 | 通过 MHC- I /PD-1/B7 活化 T 细胞, 激活肿瘤免疫               | [79]                              |      |
|         |         | 神经干细胞       | Lamp 2b-RVG          | 通过 RVG/乙酰胆碱受体靶向神经细胞, 跨越血脑屏障                      | [78]                              |      |
|         | 非病毒载体   | 阳离子脂质体      | B16-F10              | 卵清白蛋白,<br>CD80                                   | 通过卵清白蛋白/CD80 活化 T 细胞, 激活肿瘤免疫      | [31] |
|         |         |             | B16-F10              | HA   | 通过 HA 实现内体逃逸                      | [86] |
| C1498   |         |             | VLA-4                | 通过 VLA-4/VCAM-1 靶向炎症部位                           | [39]                              |      |
| HEK293T |         |             | PD-1                 | 通过 PD-1/PD-L1 靶向肿瘤部位, 阻断免疫检查点, 激活肿瘤免疫            | [75]                              |      |
| 阳离子聚合物  |         | 4T1-Fluc    | KillerRed            | 通过 KillerRed 实现光动力治疗, 杀伤肿瘤                       | [73]                              |      |
|         |         | B16-F10     | CD 47<br>KO/CRT      | 激活肿瘤免疫   | [74]                              |      |

表2 代谢工程化细胞膜纳米颗粒的合成及生物医学应用

Table 2 Biomedical applications and synthesis of nanoparticles with metabolically engineered membranes

| 代谢工程 | 生物合成途径        | 代谢底物                           | 生物医学应用                                     | 参考文献 |
|------|---------------|--------------------------------|--|------|
| 糖工程  | 唾液酸途径         | <i>N</i> -乙酰甘露糖胺<br>ManNAc     | 插入 N <sub>3</sub> 偶联肝素, 中和 SARS-CoV-2      | [87] |
|      |               | <i>N</i> -叠氮基乙酰基甘露糖胺<br>ManNAz | 插入 N <sub>3</sub> 偶联抗 CD3ε 抗体, 激活肿瘤免疫      | [88] |
|      |               |                                | 插入 N <sub>3</sub> , 增强细胞膜-纳米核结合            | [89] |
|      | GalNAc 补救合成途径 | <i>N</i> -乙酰半乳糖胺<br>GalNAc     | 插入 N <sub>3</sub> 偶联 ALN, 靶向骨组织            | [90] |
|      |               |                                | 插入 N <sub>3</sub> , 靶向肿瘤细胞 BCN             | [91] |
|      |               |                                |  |      |
| 脂质工程 | CDP-胆碱途径      | 胆碱                             | 插入 N <sub>3</sub> 偶联 RGD, 靶向肿瘤             | [35] |
|      |               | Choline                        | 插入 N <sub>3</sub> 偶联 pMHC- I /CD28, 激活肿瘤免疫 | [92] |
|      |               |                                | 插入 N <sub>3</sub> 偶联抗 CD205, 激活肿瘤免疫        | [93] |

物正交-糖代谢策略, Han 等<sup>[91]</sup>在 T 细胞膜表面表达叠氮基团 (N<sub>3</sub>), 并将人工靶点双环 [6.1.0] 壬炔 (bicyclo[6.1.0]nonyne, BCN) 掺入肿瘤细胞表面的聚糖; 包被 N<sub>3</sub> 标记 T 细胞膜的吡啶菁绿纳米颗粒 (N<sub>3</sub>-TINP) 便能够通过免疫识别和生物正交化学双重靶向肿瘤细胞表面的天然抗原和 BCN 人工受体, 从而促进了吡啶菁绿在肿瘤部位的富集以及后续的光动力治疗 (图4)。

### 2.2.2 脂质工程技术

脂质工程技术利用天然脂质的内在生物合成

[如胞苷-5'-二磷酸胆碱 (cytidine 5'-diphosphocholine, CDP) 途径等] 改造细胞膜<sup>[27]</sup>。与生物正交-糖代谢策略类似, 脂质工程策略通过引入生物正交基团诱导功能基团的进一步缀合。Zhang 等<sup>[92]</sup>将白细胞与叠氮化物-胆碱底物共孵育, 利用 CDP-胆碱生物合成途径在白细胞膜上修饰 N<sub>3</sub> 基团, 并将该工程化细胞膜包被于磁性纳米簇上。通过点击化学反应, N<sub>3</sub> 标记的白细胞膜可进一步偶联 pMHC- I 和 CD28 抗体。该纳米簇可以有效诱导 CD 8<sup>+</sup>T 细胞的产生, 提高了过继性 T 细胞疗法的靶向效率, 同

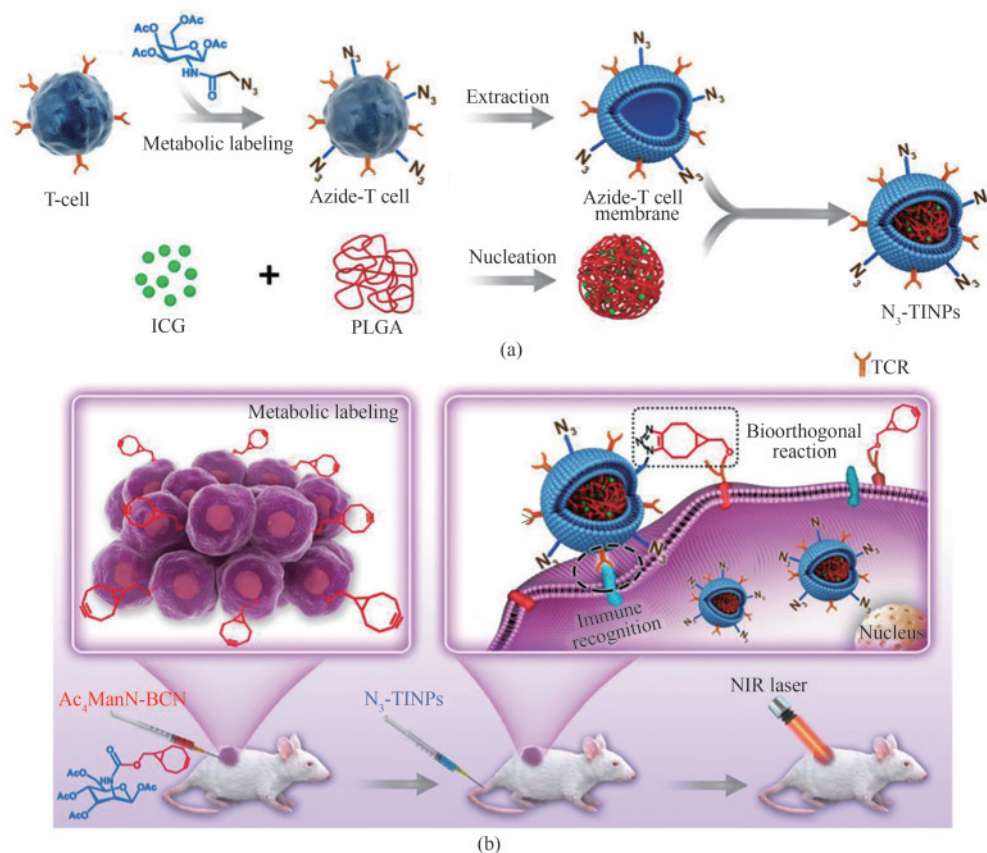


图4  $N_3$ -标记的T细胞膜仿生纳米颗粒双靶向机制示意图<sup>[91]</sup>

[(a)  $N_3$ -TINP的合成; (b) 通过 $Ac_4ManN$ -BCN预处理进行天然糖代谢标记, 使肿瘤细胞携带BCN基团。 $N_3$ -TINP可通过T细胞膜的免疫识别以及BCN与 $N_3$ 基团之间的生物正交反应靶向肿瘤]

**Fig. 4** Schematic illustration of  $N_3$ -labeled T cell membrane-biomimetic nanoparticles with the dual-targeting mechanism<sup>[91]</sup>

[(a) Synthesis of  $N_3$ -TINPs; (b) Tumor cells carrying the BCN group *via* natural glycometabolic labeling by pretreatment with  $Ac_4ManN$ -BCN.  $N_3$ -TINPs could target tumor through immune recognition of T cell membranes and bioorthogonal reactions between BCN and  $N_3$  groups.]

时降低了毒副作用, 显著抑制了小鼠淋巴瘤的生长。类似地, 用 $N_3$ 标记的巨噬细胞膜制备仿生磁小体, 通过点击化学偶联 Arg-Gly-Asp (RGD), 能够有效靶向肿瘤细胞表面过表达的整合素 $\alpha_v\beta_3$ ; 通过高效递送 siRNA 降低靶基因的表达, 延缓肿瘤生长<sup>[35]</sup>。目前, 基于 $N_3$ 基团的功能分子偶联策略已成为应用广泛的细胞膜代谢工程改造技术。

代谢工程策略利用天然生物合成途径在 SCNP 表面表达功能性配体, 具有突出的灵活性和普适性。此外, 通过正交生物合成途径实现细胞膜上多配体非干扰性修饰, 能够显著优化 SCNP 的靶向精度及中和广谱性。随着对生物合成途径了解的深入和更多配体的发现与发展, 代谢工程的功能化应用有望进一步扩大。

### 3 SCNP 的合成生物学赋能

合成生物学通过基因工程和代谢工程两大核心策略, 精准编辑膜蛋白表达及定向锚定功能分子, 赋予 SCNP 增强的靶向特异性、智能响应性、免疫调节功能和广谱中和能力 (图5), 为构建新一代智能诊疗平台奠定基础。

#### 3.1 靶向递送

实现治疗分子高效而精准的递送是临床的重要需求, 也是纳米医学领域长期关注的问题。除 NCNP 固有的黏附分子/同源靶向机制外, 合成生物学技术通过细胞膜表面靶向蛋白的过表达或多靶向蛋白协同效应, 进一步增强 SCNP 的病灶靶向

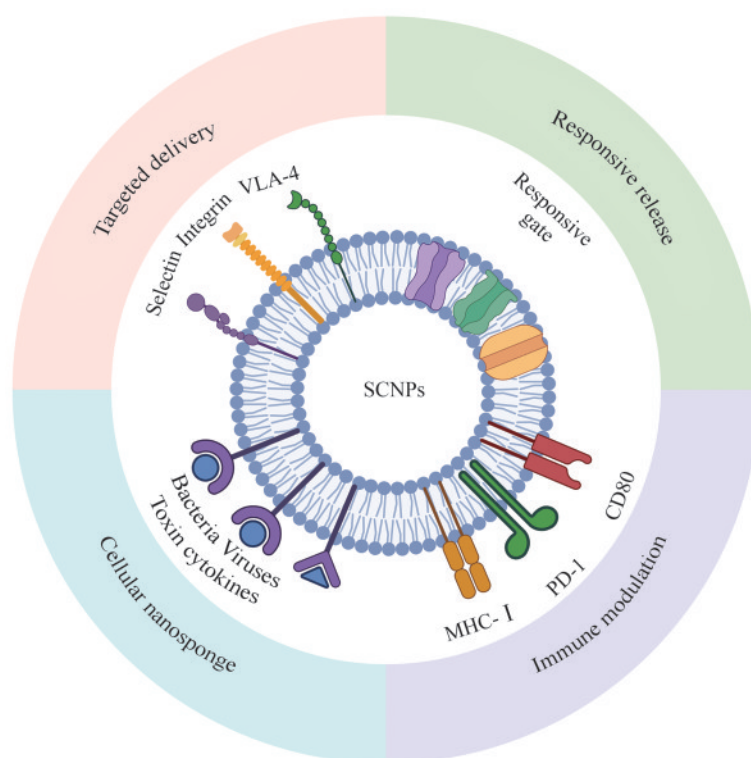


图5 SCNP的合成生物学赋能

Fig. 5 Additional functions of SCNPs enabled by synthetic biology

能力、降低副作用并提高治疗效果。

肿瘤和炎症是目前SCNP靶向设计的两大目标。血小板、巨噬细胞、中性粒细胞等自身即可特异性富集于肿瘤和炎症部位，合成生物学改造可赋予其相关SCNP更显著的靶向能力。例如，利用慢病毒载体将HER2特异性CAR基因导入CT26结肠癌细胞，构建CAR-CT26细胞，提取其细胞膜制备的SCNP即具有CAR介导的抗原特异性靶向和癌细胞膜同源靶向的结肠癌双重靶向功能<sup>[19]</sup>。炎症组织的内皮细胞能够上调血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达以募集白细胞等免疫细胞。因此，通过基因工程手段获得稳定表达VCAM-1同源配体迟现抗原-4 (very late appearing antigen-4, VLA-4) 的工程化白细胞膜，能够有效介导其相关SCNP靶向肺部炎症<sup>[39]</sup>。

### 3.2 响应释药

CNP的疗效经常受转运过程中非特异性药物释放及病灶部位药物释放不足所限。因此，具有按需释放有效载荷能力的SCNP日益受到关注。各

种SCNP已被开发用于响应外部刺激（如光、磁场、辐射和超声）以及局部刺激（如pH、氧化还原电位和其他生物化学条件）以实现所载药物的响应性释放<sup>[95]</sup>。

通过在细胞膜表面修饰生物反应开关，可使SCNP于特定病理环境中按需释放药物。尽管单克隆程序性细胞死亡蛋白1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 和程序性细胞死亡配体1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抗体介导的免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 疗法已在多种肿瘤中得到应用，但PD-L1的肿瘤细胞外表达（如肝细胞、上皮细胞、间充质干细胞等）可能导致严重的免疫相关不良反应<sup>[96]</sup>。受抗体锁概念启发，Tang等<sup>[97]</sup>通过基因工程技术获得膜表面表达有基质金属蛋白酶2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 响应性遮蔽肽修饰的抗PD-L1抗体 ( $\alpha$ PD-L1) 的细胞膜，并将其用于包裹超小钛酸钡纳米颗粒 (ultrasmall barium titanate, BTO)。全身给药时，遮蔽肽可阻止 $\alpha$ PD-L1与正常组织结合，直至被肿瘤组织高表达的MMP2切割，从而实现肿瘤特异性PD-L1阻断。与

此同时, 释放的BTO在超声作用下通过压电催化效应产生活性氧和氧气, 杀伤肿瘤细胞并促进细胞毒性T淋巴细胞的瘤内浸润, 增强肿瘤免疫和ICB疗效, 有效抑制黑色素瘤小鼠的肿瘤生长和转移。Liu等<sup>[98]</sup>也设计了类似的MMP2响应型SCNP, 通过定点释放透明质酸酶, 降解致密的肿瘤细胞外基质, 提高肿瘤穿透性并改善肿瘤缺氧微环境, 增强肝癌的声动力学疗效。

目前对于物理响应性SCNP的研究主要聚焦于响应性纳米核心的设计, 但通过合成生物学赋能细胞膜已展现出独特的潜力。例如, 通过将目的蛋白与光裂解蛋白(如mMaple3)结合后表达于膜表面或原位插入光敏感通道蛋白(如ChR2), 可实现光控药物释放<sup>[53, 99]</sup>。类似智能界面设计可实现靶向激活、响应释药和免疫调节等多功能同步触发, 有效规避核响应与膜功能的时空脱节与互斥风险。

### 3.3 免疫调节

基于膜源细胞的固有属性, 多种CNP天然具有炎症靶向和调节能力。此外, 细胞膜作为细胞与环境相互作用的界面, 其表面活性物质能够指导细胞的行为及其对外界的反应, 是介导免疫反应的重要媒介。因此, SCNP已成为免疫调节剂的理想递送载体和仿生疫苗的重要来源。

与CD47介导的“不要吃我”信号相反, 凋亡细胞、衰老细胞及病原微生物通过膜表面磷脂酰丝氨酸与钙网蛋白等分子释放“吃我(eat me)”信号, 激活免疫系统, 使衰老细胞膜和细菌外膜囊泡(outer membrane vesicle, OMV)等成为理想疫苗载体<sup>[100]</sup>。通过合成生物技术在SCNP表面直接呈现特异性抗原表位(如肿瘤新抗原或病原体肽段), 能够提升疫苗接种的安全性和有效性、精准调控抗原呈递强度与时机以避免过度免疫激活, 协同集成佐剂分子或靶向模块可突破传统疫苗的功能单一性局限, 使SCNP在抗原特异性、应答可控性和功能集成性方面展现出独特优势, 为下一代智能疫苗设计开辟新路径<sup>[100-101]</sup>。

表达免疫激活物是赋予SCNP免疫调节功能的重要策略。通过基因工程技术在DC膜上同时修饰

白介素(interleukin, IL) IL-15/IL-15R $\alpha$ 复合物、肿瘤相关抗原肽/MHC-I和相关共刺激分子, 制备细胞膜囊泡, 可有效促进肿瘤组织中CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖与活化<sup>[102]</sup>。与传统的IL-15疗法相比, 该仿生纳米疫苗具有良好的肿瘤靶向性, 能够激发广谱的抗原特异性T细胞应答, 抑制多个小鼠同源肿瘤模型的生长。

免疫检查点分子(如PD-1和PD-L1等)是肿瘤免疫调节的重要靶点<sup>[103]</sup>。在细胞膜上工程化表达PD-L1抗体或PD-1蛋白等, 不仅可以增强SCNP的肿瘤靶向能力, 还能够竞争性阻断肿瘤的PD-1/PD-L1免疫检查点轴, 恢复免疫细胞功能<sup>[104]</sup>。

除上述策略外, SCNP还能通过负载和递送抗体药物、小分子拮抗剂、免疫原性细胞死亡诱导剂等实现免疫调节功能, 在疾病的精准治疗和协同治疗方面具有独特优势。

### 3.4 纳米海绵效应

CNP具有与毒性分子或病原体结合而致其失活的特性, 因而也被称为“细胞纳米海绵”<sup>[105]</sup>。其广泛的中和能力已被用于清除体内多种病理因子, 包括细菌毒素、化学毒物、炎性细胞因子、病理抗体和病毒等。目前, 人类红细胞纳米海绵CTI-005已获得美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)研究性新药(Investigational New Drug, IND)批准, 用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, 展现了CNP良好的临床应用前景。

合成生物技术赋能CNP可以有效增加细胞膜表面结合基团的种类和密度, 进一步提高其中和效力。抗血小板药物P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂是临床预防和治疗血栓性疾病的一线药物。然而, 长期使用该类药物会给心血管疾病患者带来严重的出血风险。过表达P2Y<sub>12</sub>受体的基因工程化293T细胞膜能高效中和P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂, 快速降低其血液浓度, 显著提升用药安全性<sup>[60]</sup>。将转染表达严重急性呼吸综合征冠状病毒2型受体血管紧张素转换酶II(angiotensin converting enzyme II, ACE2)的HEK293T细胞膜与THP-1单核细胞膜进行融合, 制备SCNP。膜上的纳米诱饵ACE2能够竞争

性结合冠状病毒以预防 COVID-19 感染，而单核细胞膜组分则通过中和炎症细胞因子（如 IL-6 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子）减轻肺损伤，实现协同治疗<sup>[106]</sup>。

除增强中和能力外，延长 SCNP 的体内循环时间以促进其与致病因子的结合是工程化改造 SCNP 的另一方向。例如，Pro-Ala-Ser (PAS) 序列是亲水、不带电荷的无序多肽聚合物，因此表现出与 PEG 相似的生物物理特性，可在水性环境中形成无规则卷曲结构，有效减少被修饰物与环境的相互作用以及被单核吞噬系统识别和清除<sup>[107]</sup>。通过基因工程技术在细胞膜表面修饰 PAS 肽序列已被证实可以有效延长 SCNP 的体内循环时间，从而改善 SCNP 的毒素吸附能力<sup>[108-109]</sup>。

总之，通过合成生物学手段改造 SCNP 打破了天然细胞膜的原始性质，赋予其定制化和多样化的功能，为其在疾病精准诊疗中的应用提供了坚实的基础。此外，不同的纳米内核还能够赋予 SCNP 更为丰富的性质和功能，为基于 SCNP 的诊疗一体化和协同治疗提供了更多的可能。

## 4 SCNP 在疾病诊疗中的应用

合成生物学赋能的 SCNP 凭借其精准靶向、智能响应及多功能集成特性，有助于克服传统疗法靶向性差、副作用强、多药联用限制等局限，在恶性肿瘤、心血管疾病、感染性疾病等领域展现出变革性诊疗潜力（表3）。

### 4.1 恶性肿瘤

SCNP 在恶性肿瘤诊疗中的应用已得到广泛研究。在肿瘤诊断方面，SCNP 被用于重要生物标志物的检测，通过靶向设计增强检测精度。循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 是肿瘤转移“液体活检”的重要生物标志物，但血液中极低的数量是其精确检测面临的主要挑战。通过基因工程技术获得稳定表达抗表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抗体单链可变片段 (scFv) 的 Jurkat 细胞膜，进一步制备包裹磁性纳米颗粒的 SCNP 作为特异性分离介质，可以实现对 EGFR<sup>+</sup> CTC 的高效识别和高纯度捕获，有效提升肿瘤的 CTC 检测效率<sup>[118]</sup>。

SCNP 在肿瘤精准治疗方面同样展现出良好的应用前景。传统肿瘤疗法的关键挑战在于特异性不足及其引发的毒副作用。SCNP 可用于包载药物、放疗增敏剂、核酸等治疗试剂，实现低免疫原性、长循环时间和高靶向效率的体内递送，显著提高药物治疗的安全性。利用溶瘤腺病毒 (oncolytic adenovirus, OA) 选择性诱导细胞坏死或凋亡的溶瘤病毒疗法在临床前研究和临床试验中显示出良好的肿瘤治疗效果。然而，OA 引发的免疫应答和脱靶效应严重阻碍其临床使用。为解决这一问题，Liu 等<sup>[110]</sup> 通过基因工程策略制备修饰有 Asn-Gly-Arg (NGR) 短肽的红细胞膜作为 OA 载体，使其肿瘤蓄积提升 3 倍；在显著增强 OA 抗肿瘤疗效的同时，有效降低其免疫毒性。

肿瘤免疫疗法利用宿主免疫系统识别和清除

表3 SCNP 在疾病诊疗中的主要应用

Table 3 Applications of SCNPs in disease diagnosis and treatment

| 应用      | 功能           | 机制   | 参考文献            |
|---------|--------------|--|-----------------|
| 恶性肿瘤    | 肿瘤靶向         | 修饰靶向分子,如 RGD、NGR   | [35,110]        |
|         | 免疫疗法         | 表达免疫检测点抗体或受体,阻断 PD-1/PD-L1 信号轴;<br>修饰肿瘤抗原和/或肿瘤细胞膜固有抗原激活肿瘤免疫,发挥疫苗功效 | [61,75]<br>[79] |
| 心血管疾病   | 炎症靶向和缓解      | 修饰靶向蛋白如 VLA-4; 血小板、巨噬细胞等固有炎症靶向和免疫调节能力                              | [81,111-112]    |
| 感染性疾病   | 中和病原体        | 修饰对应受体/配体/抗体,如肝素   | [87,106]        |
|         | 激活免疫应答       | 展示病毒特异性抗原表位  | [113]           |
| 自身免疫性疾病 | 抑制免疫激活       | 修饰对应受体,如 OX40、CD40,阻断免疫激活信号  | [114]           |
| 神经退行性疾病 | 跨越血脑屏障实现靶向递送 | 神经干细胞脑归巢效应; 修饰靶向分子,如 CCR2  | [78,115]        |
| 骨相关疾病   | 骨靶向          | 修饰靶向分子,如 CXCR4、ALN   | [90,116]        |
|         | 中和破骨因子       | 过表达对应受体,如 RANK   | [117]           |

肿瘤，基于 SCNP 的免疫检查点阻断和肿瘤疫苗在该疗法中具有独特潜力。表面过表达受体或配体的 SCNP 可以执行细胞信号转导功能，进而调节靶细胞的免疫活性。一些肿瘤细胞在膜表面过表达 PD-L1，通过特异结合 PD-1 诱导效应 T 细胞耗竭，促进肿瘤免疫逃逸。实现免疫检查点阻断是 SCNP 设计的重点方向。通过工程化表达免疫检查点抗体或受体的细胞膜，SCNP 能够靶向肿瘤组织，直接阻断 PD-1/PD-L1 信号轴，从而减少肿瘤细胞的免疫逃逸，提高免疫疗效。Yin 等<sup>[61]</sup> 通过慢病毒转染获得 PD-1 过表达的工程化巨噬细胞膜，相关 SCNP 能够响应肿瘤微环境内的多种趋化因子而穿越血脑屏障，阻断 PD-1/PD-L1 信号轴，提高胶质母细胞瘤的疗效（图6）。

基于亲本细胞膜的天然特性，一些 CNP 能够作为疫苗实现抗原呈递，引发免疫反应。通过合成生物学手段在细胞膜表面表达肿瘤特异性抗原或其他免疫激活物，能够进一步增强 SCNP 疫苗的

抗肿瘤效果。例如，过表达卵清蛋白和 CD80 的肿瘤细胞膜可有效激活肿瘤特异性免疫应答<sup>[31]</sup>。Liu 等<sup>[79]</sup> 设计的 ASPIRE 肿瘤疫苗通过在 DC 表面共表达 MHC-I、PD-1 抗体和 B7 共刺激分子，促进肿瘤抗原呈递并有效激活天然和耗竭的 T 细胞，表现出显著的肿瘤杀伤功能。

## 4.2 心血管疾病

心血管疾病是全球死亡的主要原因之一，而炎症在多种心血管疾病（如动脉粥样硬化等）的发生发展中发挥关键性作用。因此，具有炎症趋向特性的 SCNP 在心血管疾病诊疗中具有独特潜力。天然血小板可通过 P-选择素、CD 44 和 CD 47 等膜蛋白特异性靶向受损血管，减少血栓形成。将血小板膜与脂质体进行融合制备仿生脂质体（P-Lipo），可用于动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）的早期检测和治疗，将药物在病灶部位的蓄积量提高 5.91 倍<sup>[119-120]</sup>。

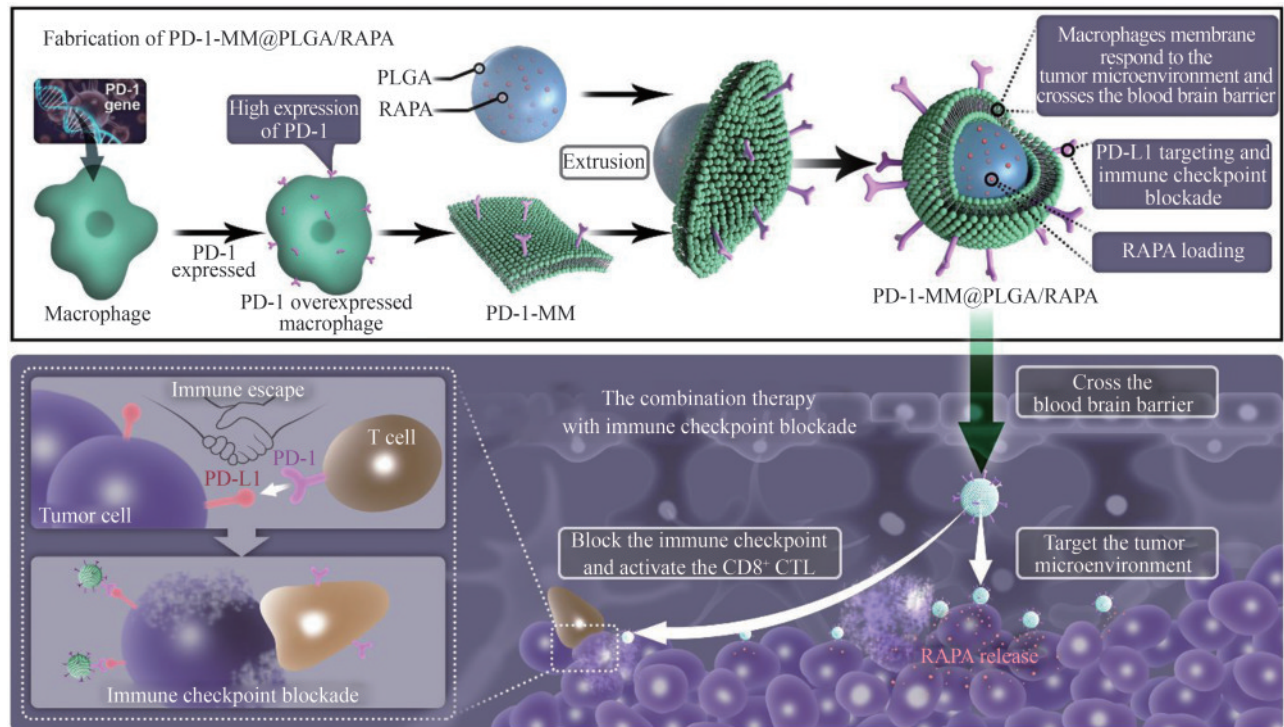


图6 具有增强 PD-1 表达的工程化巨噬细胞膜纳米颗粒的合成示意图<sup>[61]</sup>

（巨噬细胞膜纳米颗粒穿透血脑屏障实现药物靶向递送；膜上原位工程化的 PD-1 过表达竞争性结合 PD-L1，有效阻断 PD-1/PD-L1 信号轴）

Fig. 6 Schematic illustration for preparing engineered macrophage-membrane-coated nanoparticles with enhanced PD-1 expression<sup>[61]</sup>

(Macrophage membrane-derived NPs permeate the blood-brain-barrier and conduct targeted drug delivery; *in situ* engineered overexpression of PD-1 on the macrophage membrane competitively binds to PD-L1 and effectively blocks the PD-1/PD-L1 signaling axis.)

工程化过表达膜表面靶向蛋白，可以进一步提升 SCNP 的炎症靶向能力。巨噬细胞膜上的 VLA-4 能够通过与其血管内皮细胞表面的 VCAM-1 特异性结合来介导巨噬细胞向 AS 斑块的募集<sup>[111]</sup>。Li 等<sup>[112]</sup> 在巨噬细胞表面修饰 VLA-4 和 CD47，利用该细胞膜包被负载秋水仙碱的 PLGA 纳米颗粒，所得 SNNP 可主动靶向 AS 斑块，显著激活与内皮细胞的特异性黏附<sup>[112]</sup>。类似地，通过慢病毒转染巨噬细胞使其高表达血凝素 (hemagglutinin, HA) 和晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE)，能够使相关

SCNP 精准靶向炎症环境中的受损心肌<sup>[81]</sup> (图7)。

### 4.3 感染性疾病

由细菌、病毒等病原体引起的传染性疾病对公共健康造成了重大威胁。SCNP 的纳米海绵效应可中和病原体等致病因子，实现对多种感染性疾病的有效治疗 (图8)。Ai 等<sup>[34]</sup> 利用天然细胞代谢途径，将表达 N<sub>3</sub> 基团的巨噬细胞膜包覆在 PLGA 纳米内核表面。然后，通过点击化学反应将这些 N<sub>3</sub> 功能化的纳米颗粒与二苯并环辛炔基团功能化肝素偶联，形成肝素修饰的细胞膜纳米海绵

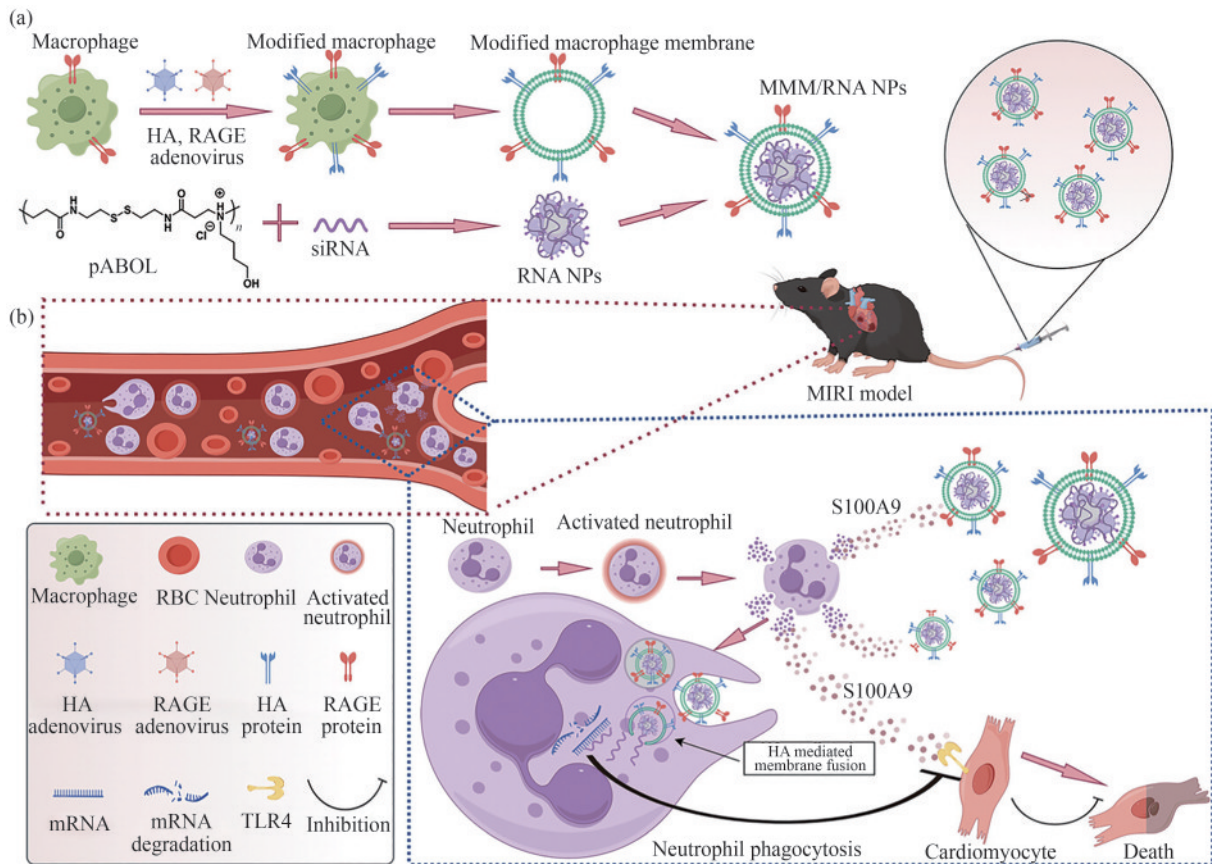


图7 巨噬细胞细胞膜纳米颗粒介导的siRNA递送治疗心肌缺血再灌注损伤的示意图<sup>[81]</sup>

[(a) MMM/RNA 纳米颗粒制备示意图。通过编码 HA 和 RAGE 的腺病毒转染构建工程化巨噬细胞。(b) 心肌缺血再灌注小鼠尾静脉注射 MMM/RNA 纳米颗粒示意图。心肌缺血性损伤会吸引大量血液中的中性粒细胞，这些中性粒细胞被激活并释放 S100A9 炎症因子。MMM/RNA 纳米颗粒通过膜蛋白 RAGE 沿 S100A9 浓度梯度聚集到心肌损伤区域。MMM/RNA 纳米颗粒被中性粒细胞吞噬，并通过膜蛋白 HA 实现体内逃逸，将 siRNA 转运到细胞质中]

Fig. 7 Schematic representation for MMM/RNA NPs-mediated siRNA delivery to treat MIRI<sup>[81]</sup>

[(a) Depiction of the MMM/RNA NPs preparation. Macrophages were transfected with adenoviruses encoding for HA and RAGE to construct engineered macrophages. (b) Diagram of MMM/RNA NPs injected into the tail vein of myocardial ischemia-reperfusion mice. Myocardial ischemic injury recruits a large number of neutrophils in the blood, which activate and release S100A9 inflammatory factors. MMM/RNA NPs rely on their cell membrane protein RAGE to recruit to the myocardial injury area along the concentration of S100A9. Neutrophils engulf MMM/RNA NPs, and MMM/RNA NPs rely on their cell membrane protein HA to play an endosomal escape role, transporting siRNA to the cytoplasm.]

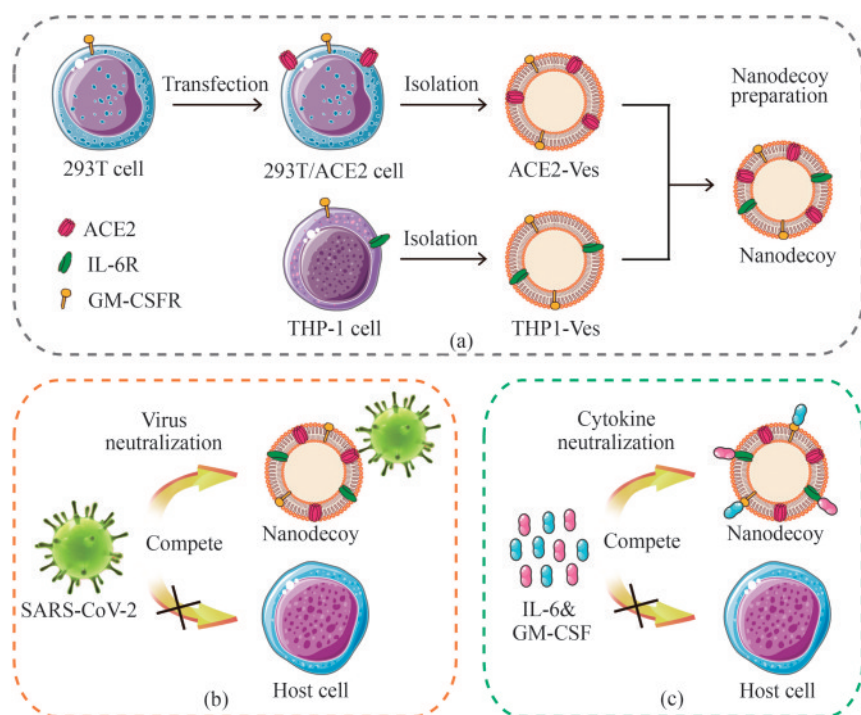


图8 纳米海绵抵抗新冠肺炎示意图<sup>[106]</sup>

[(a) 通过融合源自基因编辑的293T/ACE2和THP-1细胞的细胞膜纳米囊泡来制备纳米海绵，纳米海绵展示丰富的ACE2和细胞因子受体，与宿主细胞竞争结合；(b) SARS-CoV-2；(c) 炎症因子（如IL-6和GM-CSF）]

Fig. 8 Schematic illustration for nanosponges against COVID-19<sup>[106]</sup>

[(a) Preparation of nanosponges by fusing cellular membrane nanovesicles derived from genetically edited 293T/ACE2 and THP-1 cells. The nanosponges, displaying abundant ACE2 and cytokine receptors, compete with host cells to bind. (b) SARS-CoV-2 and (c) inflammatory cytokines, such as IL-6 and GM-CSF.]

(HP-NS)。与未修饰的巨噬细胞膜相比，HP-NS与SARS-CoV-2S蛋白的结合能力更高，对活病毒的中和效力更强（ $IC_{50}$ 降低三个数量级）。

此外，SCNP还能通过激活免疫应答实现病原体清除。通过在细胞膜表面展示病毒特异性抗原表位，SCNP能够引发强烈的特异性免疫应答。Zhang等<sup>[113]</sup>通过在293T或HeLa细胞膜上表达人乳头瘤病毒（human papillomavirus, HPV）16的L2亚基，制备了病毒模拟纳米囊泡（VMV-L12）作为HPV疫苗。VMV的大小、形状和特异性免疫原性均类似于HPV 16。与天然的L2肽相比，VMV-L12更不易被清除且持久地在肝脏和脾脏中积累，表现出更好的疫苗接种效果。

SCNP的功能集成优势使其能够实现协同治疗。Pang等<sup>[121]</sup>通过基因工程技术制备了表面定向表达金黄色葡萄球菌 $\alpha$ -溶血素（ $\alpha$ -hemolysin, Hla）中和抗体的细胞膜，用于声敏剂的封装。该SCNP可利用高活性的抗体-毒素相互作用，有效捕获清除细

菌毒素，同时靶向细菌感染部位，利用局部超声产生的活性氧高效杀灭细菌，实现抗菌和抗毒素协同，为多重耐药菌的治疗提供有效策略。

#### 4.4 其他疾病

SCNP的免疫调节功能使其能够在自身免疫性疾病治疗中发挥重要作用。类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）是最常见的系统性自身免疫性疾病之一。炎症部位的T细胞协同刺激受体-配体分子OX40-OX40L是促进RA发生发展的关键因子。Fu等<sup>[114]</sup>通过基因工程技术构建了膜表面高表达OX40的HEK.293T细胞。所得SCNP可靶向RA部位，并通过阻断OX40/OX40L轴降低 $CD4^+OX40^+$ T细胞水平，同时上调调节性T细胞数量以增强其免疫抑制作用，从而缓解RA。与之类似，Fang等<sup>[122]</sup>通过过表达CD40的SCNP阻断CD40/CD40L共刺激信号轴，抑制B细胞增殖和抗

体产生，从而治疗系统性红斑狼疮。

由于神经干细胞膜的天然归巢能力和低免疫原性，相关 SCNP 能够跨越血脑屏障，在神经退行性疾病治疗领域表现出独特优势。趋化因子 2 [(C-C motif) ligand 2, CCL2] 响应于各种神经损伤而表达上调，可将表达其同源受体——趋化因子 C-C-基元受体 2 (C-C chemokine receptor type 2, CCR2) 的细胞募集至病灶部位。通过融合血小板膜和高表达 CCR2 的 HEK293T 细胞膜制备 SCNP，能够在阿尔兹海默病小鼠模型中实现对颅内炎性病灶的高效靶向<sup>[115]</sup>。Chen 等<sup>[78]</sup> 则利用过表达乙酰胆碱受体靶向肽 RVG 的神经干细胞膜 SCNP 递送选择性类视黄醇 X 受体激动剂贝沙罗汀和 AgAuSe 量子点，该 SCNP 可以有效靶向神经细胞，显著抑制了阿尔兹海默病小鼠的疾病进程，有效维持其认知能力。

SCNP 的纳米海绵效应和靶向功能被用于提高骨相关疾病的疗效。Zhou 等<sup>[117]</sup> 利用 RAW 264.7 细胞膜上的核因子  $\kappa$ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B, RANK) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  受体中和核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (RANK ligand, RANKL) 和 TNF- $\alpha$ ，在抑制破骨细胞生成的同时促进成骨细胞生成，从而缓解绝经后骨质疏松。Huang 等<sup>[90]</sup> 通过代谢工程手段获得修饰有 N<sub>3</sub> 的 MC3T3-E1 细胞膜，包裹载带雌二醇的 CaCO<sub>3</sub> 纳米颗粒，并偶联骨靶向分子阿仑膦酸钠 (Alendronate sodium, ALN)。该 SCNP 通过 Ca<sup>2+</sup> 与雌二醇的协同作用，抑制破骨细胞的分化与功能，同时促进成骨细胞的增殖和分化，从而显著改善骨质疏松症状。Liu 等<sup>[116]</sup> 则借助基因工程技术获得表达 BMP-2 和 CXCR 4 的 OMV，并验证了该 SCNP 的骨靶向和促成骨分化效果。

## 5 总结与展望

与传统药物递送方法相比，CNP 有效利用了天然细胞膜的功能，表现出独特的临床治疗优势，如延长体内循环时间、减少免疫清除及增加病灶蓄积等。然而，生物系统的复杂性和多样性对 CNP 功能的精度、强度和广度提出了更高的要求。

与 NCNP 相比，通过基因工程和代谢工程等合成生物学手段精准设计和功能改造的 SCNP，能够进一步实现药物的时空控释和多功能集成，在肿瘤、心血管疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病和骨相关疾病等的诊疗领域展现出更强大的应用潜力。目前，SCNP 仍处于临床前研究阶段，其临床转化仍面临一系列挑战。

SCNP 的生物安全性是其临床转化的首要考虑因素。尽管 SCNP 具有天然膜仿生优势，其多样化的细胞来源依然可能引发潜在的安全性问题。目前，低免疫原性的红细胞膜和血小板膜是临床试验中 SCNP 的主要来源。癌细胞和干细胞等来源的 SCNP 可能引发对致癌风险的担忧，也对体外细胞培养技术和细胞表型检测提出了更高的要求。同时，必须保证细胞膜来源于健康的细胞，以消除感染性疾病的风险。在细胞膜的工程化改造中，外源蛋白或人工合成元件的引入可能诱发免疫应答、降低治疗效果或导致过敏反应，长期暴露于某些工程化膜组分（如持续表达的免疫调节因子等）也可能干扰机体正常的免疫稳态。此外，基因编辑可能造成基因组非预期突变，影响细胞膜的正常生理功能或长期安全性；代谢工程可能改变细胞的天然代谢途径，导致毒性产物积累或膜结构异常；细胞膜提取和工程化过程还存在病原体污染等潜在风险。因此，需要通过动物实验和临床前研究全面评估 SCNP 的免疫原性、药代动力学性质及长期毒性。

SCNP 的临床转化依赖于可控的规模化生产能力，涉及细胞膜的提取、纯化、工程化改造及储存和运输的稳定性。天然细胞膜的提取效率低，且细胞间固有的异质性和对 CNP 生产的标准化提出了巨大挑战。而 SCNP 的工程化改造将加剧这一挑战。因此，必须监测目的蛋白的表达水平，并尽量使用相同供体、低传代次数的细胞，以确保生产稳定性。此外，SCNP 需要在冻干条件下储存和运输，相应工艺条件会极大地影响膜蛋白活性和膜的均匀性。细胞膜对环境因素（如温度、pH 和氧化应激等）高度敏感，这可能导致 SCNP 在体外和体内环境中的不稳定性。可见，虽然 SCNP 在个性化功能定制方面极具吸引力，但在规模化生产和成本控制方面仍有巨大的待提升空间。未来的

研究需制定细胞膜生产的标准化方案（图9），开发通用型技术平台，以确保SCNP质量和功能的稳定性，并降低其生产成本。

SCNP的“类生命”特性，特别是旨在设计和改造生命系统的合成生物学技术的使用，可能引发关于生命的定义、人类干预生命的界限等伦理问题。因此需建立健全的监管机制以确保SCNP的合理应用，提升公众接受度。全面的质量评估对于避免功能性产品的异质性和促进SCNP监管标准的建立至关重要。膜蛋白——特别是工程化蛋白的种类、丰度、取向和完整性，以及SCNP的封装率、载药率和稳定性则是体外治疗监测的重要指标。此外，需要建立严格的规范，审慎评估不同细胞来源（尤其是具有分化或致癌潜能的细胞）的使用风险，并规范基因工程等技术的应用范围。

随着合成生物学和CNP相关理论和技术的发展，上述挑战有望被最终克服。一方面，对于SCNP细胞膜表面性质、构建理论和构效关系、膜-纳米界面作用机制的深入研究将逐步促进SCNP设计由经验设计到理论设计的转变。结合基因组学、蛋白质组学和代谢组学等手段，全面评估细胞膜表面活性物质的种类、丰度和分布是实现SCNP精准设计的基础。同时，通过研究纳米-生物界面的动态相互作用，有望揭示SCNP免疫逃逸、特异性靶向、免疫调节等生物学效应的分子

机制，从而为SCNP的设计提供理论支撑。此外，还需探索SCNP在体内复杂生物环境下的动态行为与长期命运，包括其生物降解途径及长期滞留可能带来的潜在影响（如慢性炎症反应、器官蓄积毒性等）。

人工智能的发展及其与合成生物学的融合为个性化的SCNP设计提供了新的机遇，开启智能生物制造的新时代。通过人工智能模拟膜表面蛋白的结构和功能、生物界面行为及药物释放参数，能够显著提升SCNP设计效率，大幅降低研发和生产成本。通过人工智能制定SCNP生产标准化公式并实现动态优化，为实现SCNP的个性化设计提供了可能。此外，先导编辑（prime editing, PE）等新型技术通过一种融合了Cas9单链切口酶与逆转录酶的蛋白复合体，在基因组中实现“搜索-替换”式的精准编辑，不仅大幅降低了脱靶率和染色体重排风险，还极大地拓展了基因编辑的种类和范围<sup>[123]</sup>。美国Prime Medicine公司于2025年5月19日发布了基于PE疗法治疗慢性肉芽肿病的初步临床数据，展示了该方法良好的应用前景。

SCNP代表了纳米医学与生物工程的融合创新，其精准化、智能化和多功能化特性为疾病诊疗提供了全新范式。尽管在生物安全、规模化生产和伦理监管等方面仍面临挑战，SCNP有望发展成为新一代诊疗一体化平台，为恶性肿瘤、心血

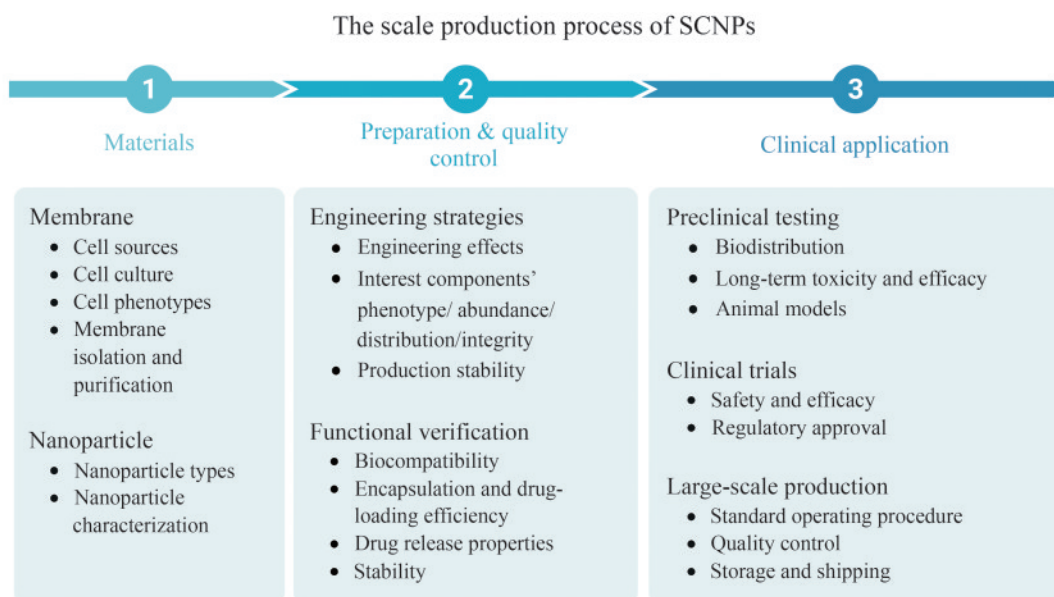


图9 SCNP的规模化生产流程

Fig. 9 The scale production process of SCNPs

管疾病等提供更精准、高效的解决方案。未来需进一步探索膜-纳米界面作用机制，并推动AI辅助设计、新型基因编辑和代谢工程工具与标准化生产平台的发展与结合，推动SCNP的临床转化。

### 参 考 文 献

- [1] BEACH M A, NAYANATHARA U, GAO Y T, et al. Polymeric nanoparticles for drug delivery[J]. Chemical Reviews, 2024, 124(9): 5505-5616.
- [2] DAMS E T M, LAVERMAN P, OYEN W J G, et al. Accelerated blood clearance and altered biodistribution of repeated injections of sterically stabilized liposomes[J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000, 292(3): 1071-1079.
- [3] MOHAMED M, ABU LILA A S, SHIMIZU T, et al. PEGylated liposomes: immunological responses[J]. Science and Technology of Advanced Materials, 2019, 20(1): 710-724.
- [4] SANNA V, PALA N, SECHI M. Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer[J]. International Journal of Nanomedicine, 2014, 9: 467-483.
- [5] AN Y Q, JI C, ZHANG H, et al. Engineered cell membrane coating technologies for biomedical applications: from nanoscale to macroscale[J]. ACS Nano, 2025, 19(12): 11517-11546.
- [6] LE Q V, LEE J, LEE H, et al. Cell membrane-derived vesicles for delivery of therapeutic agents[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021, 11(8): 2096-2113.
- [7] HU C J, ZHANG L, ARYAL S, et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(27): 10980-10985.
- [8] PARODI A, QUATTROCCHI N, VAN DE VEN A L, et al. Synthetic nanoparticles functionalized with biomimetic leukocyte membranes possess cell-like functions[J]. Nature Nanotechnology, 2013, 8(1): 61-68.
- [9] CAO B R, YANG M Y, ZHU Y, et al. Stem cells loaded with nanoparticles as a drug carrier for *in vivo* breast cancer therapy [J]. Advanced Materials, 2014, 26(27): 4627-4631.
- [10] DENG G J, SUN Z H, LI S P, et al. Cell-membrane immunotherapy based on natural killer cell membrane coated nanoparticles for the effective inhibition of primary and abscopal tumor growth[J]. ACS Nano, 2018, 12(12): 12096-12108.
- [11] FANG R H, HU C J, LUK B T, et al. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery[J]. Nano Letters, 2014, 14(4): 2181-2188.
- [12] GONG H, ZHANG Q Z, KOMARLA A, et al. Nanomaterial biointerfacing *via* mitochondrial membrane coating for targeted detoxification and molecular detection[J]. Nano Letters, 2021, 21(6): 2603-2609.
- [13] JIANG L X, ZHU Y Y, LUAN P W, et al. Bacteria-anchoring hybrid liposome capable of absorbing multiple toxins for antivirulence therapy of *Escherichia coli* infection[J]. ACS Nano, 2021, 15(3): 4173-4185.
- [14] XUAN M J, SHAO J X, DAI L R, et al. Macrophage cell membrane camouflaged mesoporous silica nanocapsules for *in vivo* cancer therapy[J]. Advanced Healthcare Materials, 2015, 4(11): 1645-1652.
- [15] HU C J, FANG R H, COPP J, et al. A biomimetic nanosponge that absorbs pore-forming toxins[J]. Nature Nanotechnology, 2013, 8(5): 336-340.
- [16] YANG L, FROIO R M, SCIUTO T E, et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- $\alpha$ -activated vascular endothelium under flow[J]. Blood, 2005, 106(2): 584-592.
- [17] ZHOU K, YANG C L, SHI K, et al. Activated macrophage membrane-coated nanoparticles relieve osteoarthritis-induced synovitis and joint damage[J]. Biomaterials, 2023, 295: 122036.
- [18] GUO J, PAN X T, WU Q Y, et al. Bio-barrier-adaptable biomimetic nanomedicines combined with ultrasound for enhanced cancer therapy[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2025, 10: 137.
- [19] LEI S B, LI J M, ZHU M F, et al. Chimeric antigen receptor-engineered cell membrane-coated nanoparticles promote dual-targeted mRNA-based cancer gene therapy[J]. ACS Nano, 2025, 19(16): 15668-15684.
- [20] LIU H, SU Y Y, JIANG X C, et al. Cell membrane-coated nanoparticles: a novel multifunctional biomimetic drug delivery system[J]. Drug Delivery and Translational Research, 2023, 13(3): 716-737.
- [21] TUO Z, HE Q Y, ZHANG Z J, et al. Irradiation conditioning of adjuvanted, autologous cancer cell membrane nanoparticle vaccines[J]. Chemical Engineering Journal, 2022, 433: 134437.
- [22] WANG X X, ZHU X Q, LI B Y, et al. Intelligent biomimetic nanopatform for systemic treatment of metastatic triple-negative breast cancer *via* enhanced EGFR-targeted therapy and immunotherapy[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2022, 14(20): 23152-23163.
- [23] ZHU J Y, ZHENG D W, ZHANG M K, et al. Preferential cancer cell self-recognition and tumor self-targeting by coating nanoparticles with homotypic cancer cell membranes[J]. Nano Letters, 2016, 16(9): 5895-5901.
- [24] WANG S Y, WANG D, KAI M X, et al. Design strategies for cellular nanosponges as medical countermeasures[J]. BME Frontiers, 2023, 4: 0018.

- [25] ZHANG J A, FENG K L, SHEN W T, et al. Research advances of cellular nanoparticles as multiplex countermeasures[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(44): 30211-30223.
- [26] PANG Z Q, HU C J, FANG R H, et al. Detoxification of organophosphate poisoning using nanoparticle bioscavengers [J]. *ACS Nano*, 2015, 9(6): 6450-6458.
- [27] AI X Z, WANG S Y, DUAN Y O, et al. Emerging approaches to functionalizing cell membrane-coated nanoparticles[J]. *Biochemistry*, 2021, 60(13): 941-955.
- [28] FANG R H, GAO W W, ZHANG L F. Targeting drugs to tumours using cell membrane-coated nanoparticles[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2023, 20(1): 33-48.
- [29] YI W Z, XIAO P, LIU X C, et al. Recent advances in developing active targeting and multi-functional drug delivery systems *via* bioorthogonal chemistry[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 386.
- [30] ZHANG X N, LIU C L, DAI J B, et al. Enabling technology and core theory of synthetic biology[J]. *Science China Life Sciences*, 2023, 66(8): 1742-1785.
- [31] JIANG Y, KRISHNAN N, ZHOU J R, et al. Engineered cell-membrane-coated nanoparticles directly present tumor antigens to promote anticancer immunity[J]. *Advanced Materials*, 2020, 32(30): 2001808.
- [32] KRISHNAN N, JIANG Y, ZHOU J R, et al. A modular approach to enhancing cell membrane-coated nanoparticle functionality using genetic engineering[J]. *Nature Nanotechnology*, 2024, 19(3): 345-353.
- [33] MA W J, ZHU D M, LI J H, et al. Coating biomimetic nanoparticles with chimeric antigen receptor T cell-membrane provides high specificity for hepatocellular carcinoma photothermal therapy treatment[J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1281-1295.
- [34] AI X Z, WANG D, HONKO A, et al. Surface glycan modification of cellular nanosponges to promote SARS-CoV-2 inhibition[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2021, 143(42): 17615-17621.
- [35] ZHANG F, ZHAO L J, WANG S M, et al. Construction of a biomimetic magnetosome and its application as a siRNA carrier for high-performance anticancer therapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(1): 1703326.
- [36] CHUGH V, VIJAYA KRISHNA K, PANDIT A. Cell membrane-coated mimics: a methodological approach for fabrication, characterization for therapeutic applications, and challenges for clinical translation[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(11): 17080-17123.
- [37] WANG Y, ZHANG K, QIN X, et al. Biomimetic nanotherapies: red blood cell based core-shell structured nanocomplexes for atherosclerosis management[J]. *Advanced Science*, 2019, 6(12): 1900172.
- [38] WEI X L, GAO J, FANG R H, et al. Nanoparticles camouflaged in platelet membrane coating as an antibody decoy for the treatment of immune thrombocytopenia[J]. *Biomaterials*, 2016, 111: 116-123.
- [39] PARK J H, JIANG Y, ZHOU J R, et al. Genetically engineered cell membrane-coated nanoparticles for targeted delivery of dexamethasone to inflamed lungs[J]. *Science Advances*, 2021, 7(25): eabf7820.
- [40] HE Y L, ZHANG S Q, SHE Y G, et al. Innovative utilization of cell membrane-coated nanoparticles in precision cancer therapy[J]. *Exploration*, 2024, 4(6): 20230164.
- [41] RAO L, CAI B, BU L L, et al. Microfluidic electroporation-facilitated synthesis of erythrocyte membrane-coated magnetic nanoparticles for enhanced imaging-guided cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(4): 3496-3505.
- [42] HU C J, FANG R H, WANG K C, et al. Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking[J]. *Nature*, 2015, 526(7571): 118-121.
- [43] SEKHON U D S, SWINGLE K, GIRISH A, et al. Platelet-mimicking procoagulant nanoparticles augment hemostasis in animal models of bleeding[J]. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(629): eabb8975.
- [44] LAVERGNE M, JANUS-BELL E, SCHAFF M, et al. Platelet integrins in tumor metastasis: do they represent a therapeutic target?[J]. *Cancers*, 2017, 9(10): 133.
- [45] CHEN L, ZHOU Z Y, HU C, et al. Platelet membrane-coated nanocarriers targeting plaques to deliver anti-CD47 antibody for atherosclerotic therapy[J]. *Research*, 2022, 2022: 9845459.
- [46] LI Y, XIANG Q, ZHANG Y, et al. Mechanical biomimetic nanocomposites for multidimensional treatment of arterial thrombosis[J]. *Advanced Science*, 2025, 12(25): 2501134.
- [47] SONG Y J, HE Y H, RONG L, et al. "Platelet-coated bullets" biomimetic nanoparticles to ameliorate experimental colitis by targeting endothelial cells[J]. *Biomaterials Advances*, 2023, 148: 213378.
- [48] TAO W H, ZHAO D Y, LI G T, et al. Artificial tumor microenvironment regulated by first hemorrhage for enhanced tumor targeting and then occlusion for synergistic bioactivation of hypoxia-sensitive plasmosomes[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(3): 1487-1499.
- [49] GAO C, HUANG Q X, LIU C H, et al. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles *via* targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 2622.
- [50] SONG W L, JIA P F, REN Y P, et al. Engineering white blood cell membrane-camouflaged nanocarriers for inflammation-related therapeutics[J]. *Bioactive Materials*, 2023, 23: 80-100.
- [51] WU Y S, WAN S L, YANG S, et al. Macrophage cell membrane-based nanoparticles: a new promising biomimetic

- platform for targeted delivery and treatment[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 542.
- [52] ZHU K H, XU Y C, ZHONG R, et al. Hybrid liposome-erythrocyte drug delivery system for tumor therapy with enhanced targeting and blood circulation[J]. *Regenerative Biomaterials*, 2023, 10: rbad045.
- [53] REN E, LIU C, LV P, et al. Genetically engineered cellular membrane vesicles as tailorable shells for therapeutics[J]. *Advanced Science*, 2021, 8(21): 2100460.
- [54] MCMAHON H T, GALLOP J L. Membrane curvature and mechanisms of dynamic cell membrane remodelling[J]. *Nature*, 2005, 438(7068): 590-596.
- [55] OWJI H, NEZAFAT N, NEGAHDARIPOUR M, et al. A comprehensive review of signal peptides: structure, roles, and applications[J]. *European Journal of Cell Biology*, 2018, 97(6): 422-441.
- [56] VOORHEES R M, HEGDE R S. Toward a structural understanding of co-translational protein translocation[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2016, 41: 91-99.
- [57] JIANG R Z, YUAN S T, ZHOU Y L, et al. Strategies to overcome the challenges of low or no expression of heterologous proteins in *Escherichia coli*[J]. *Biotechnology Advances*, 2024, 75: 108417.
- [58] MANANDHAR M, CHUN E, ROMESBERG F E. Genetic code expansion: inception, development, commercialization[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2021, 143(13): 4859-4878.
- [59] PARVATHY S T, UDAYASURIYAN V, BHADANA V. Codon usage bias[J]. *Molecular Biology Reports*, 2022, 49(1): 539-565.
- [60] GUO X, YE S P, CHENG X Y, et al. Engineered P2Y12-overexpressing cell-membrane-wrapped nanoparticles for the functional reversal of ticagrelor and clopidogrel[J]. *Nano Letters*, 2024, 24(34): 10482-10489.
- [61] YIN T Y, FAN Q, HU F F, et al. Engineered macrophage-membrane-coated nanoparticles with enhanced PD-1 expression induce immunomodulation for a synergistic and targeted antiglioblastoma activity[J]. *Nano Letters*, 2022, 22(16): 6606-6614.
- [62] KRISHNAN N, PENG F X, MOHAPATRA A, et al. Genetically engineered cellular nanoparticles for biomedical applications[J]. *Biomaterials*, 2023, 296: 122065.
- [63] SAYED N, ALLAWADHI P, KHURANA A, et al. Gene therapy: comprehensive overview and therapeutic applications [J]. *Life Sciences*, 2022, 294: 120375.
- [64] STEWART M P, LANGER R, JENSEN K F. Intracellular delivery by membrane disruption: mechanisms, strategies, and concepts[J]. *Chemical Reviews*, 2018, 118(16): 7409-7531.
- [65] SHI J F, MA Y F, ZHU J, et al. A review on electroporation-based intracellular delivery[J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 3044.
- [66] TSONG T Y. Electroporation of cell membranes[J]. *Biophysical Journal*, 1991, 60(2): 297-306.
- [67] CHONG Z X, YEAP S K, HO W Y. Transfection types, methods and strategies: a technical review[J]. *PeerJ*, 2021, 9: e11165.
- [68] MENG L, LIU X F, WANG Y C, et al. Sonoporation of cells by a parallel stable cavitation microbubble array[J]. *Advanced Science*, 2019, 6(17): 1900557.
- [69] PYLAEV T, VANZHA E, AVDEEVA E, et al. A novel cell transfection platform based on laser optoporation mediated by Au nanostar layers[J]. *Journal of Biophotonics*, 2019, 12(1): e201800166.
- [70] CHOW Y T, CHEN S X, WANG R, et al. Single cell transfection through precise microinjection with quantitatively controlled injection volumes[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 24127.
- [71] ZHANG J Q, HU Y X, YANG J X, et al. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL[J]. *Nature*, 2022, 609(7926): 369-374.
- [72] KIEFER K, CLEMENT J, GARIDEL P, et al. Transfection efficiency and cytotoxicity of nonviral gene transfer reagents in human smooth muscle and endothelial cells[J]. *Pharmaceutical Research*, 2004, 21(6): 1009-1017.
- [73] KIM H Y, KANG M, CHOO Y W, et al. Immunomodulatory lipocomplex functionalized with photosensitizer-embedded cancer cell membrane inhibits tumor growth and metastasis[J]. *Nano Letters*, 2019, 19(8): 5185-5193.
- [74] LIU S Y, WU J Y, FENG Y J, et al. CD47KO/CRT dual-bioengineered cell membrane-coated nanovaccine combined with anti-PD-L1 antibody for boosting tumor immunotherapy [J]. *Bioactive Materials*, 2023, 22: 211-224.
- [75] ZHANG X D, WANG C, WANG J Q, et al. PD-1 blockade cellular vesicles for cancer immunotherapy[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(22): 1707112.
- [76] BOSE R J, KIM B J, ARAI Y, et al. Bioengineered stem cell membrane functionalized nanocarriers for therapeutic targeting of severe hindlimb ischemia[J]. *Biomaterials*, 2018, 185: 360-370.
- [77] GU C J, GENG X W, WU Y C, et al. Engineered macrophage membrane-coated nanoparticles with enhanced CCR2 expression promote spinal cord injury repair by suppressing neuroinflammation and neuronal death[J]. *Small*, 2024, 20(10): 2305659.
- [78] HUANG D H, WANG Q W, CAO Y H, et al. Multiscale NIR- II imaging-guided brain-targeted drug delivery using engineered cell membrane nanoformulation for Alzheimer's disease therapy[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(5): 5033-5046.
- [79] LIU C, LIU X, XIANG X C, et al. A nanovaccine for antigen

- self-presentation and immunosuppression reversal as a personalized cancer immunotherapy strategy[J]. *Nature Nanotechnology*, 2022, 17(5): 531-540.
- [80] LIU Z M, ZHOU X F, LI Q, et al. Macrophage-evading and tumor-specific apoptosis inducing nanoparticles for targeted cancer therapy[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2023, 13(1): 327-343.
- [81] LU H, WANG J Z, CHEN Z W, et al. Engineered macrophage membrane-coated S100A9-siRNA for ameliorating myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(41): 2403542.
- [82] MA J N, ZHANG S Q, LIU J, et al. Targeted drug delivery to stroke *via* chemotactic recruitment of nanoparticles coated with membrane of engineered neural stem cells[J]. *Small*, 2019, 15(35): 1902011.
- [83] BULCHA J T, WANG Y, MA H, et al. Viral vector platforms within the gene therapy landscape[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 53.
- [84] CRYSTAL R G. Adenovirus: the first effective *in vivo* gene delivery vector[J]. *Human Gene Therapy*, 2014, 25(1): 3-11.
- [85] MILONE M C, O'DOHERTY U. Clinical use of lentiviral vectors[J]. *Leukemia*, 2018, 32(7): 1529-1541.
- [86] PARK J H, MOHAPATRA A, ZHOU J R, et al. Virus-mimicking cell membrane-coated nanoparticles for cytosolic delivery of mRNA[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2022, 61(2): e202113671.
- [87] AI X Z, WANG D, NOH I, et al. Glycan-modified cellular nanosponges for enhanced neutralization of botulinum toxin[J]. *Biomaterials*, 2023, 302: 122330.
- [88] XIAO P, WANG J, ZHAO Z T, et al. Engineering nanoscale artificial antigen-presenting cells by metabolic dendritic cell labeling to potentiate cancer immunotherapy[J]. *Nano Letters*, 2021, 21(5): 2094-2103.
- [89] ZHANG X L, ZHEN X Y, YANG Y X, et al. Precise assembly of inside-out cell membrane camouflaged nanoparticles *via* bioorthogonal reactions for improving drug leads capturing[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2023, 13(2): 852-862.
- [90] HUANG Y, CHEN M W, SHEN Y D, et al. Bone-targeting cell membrane-engineered CaCO<sub>3</sub>-based nanoparticles restore local bone homeostasis for microenvironment-responsive osteoporosis treatment[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 470: 144145.
- [91] HAN Y T, PAN H, LI W J, et al. T cell membrane mimicking nanoparticles with bioorthogonal targeting and immune recognition for enhanced photothermal therapy[J]. *Advanced Science*, 2019, 6(15): 1900251.
- [92] ZHANG Q M, WEI W, WANG P L, et al. Biomimetic magnetosomes as versatile artificial antigen-presenting cells to potentiate T-cell-based anticancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(11): 10724-10732.
- [93] LI F, NIE W D, ZHANG F, et al. Engineering magnetosomes for high-performance cancer vaccination[J]. *ACS Central Science*, 2019, 5(5): 796-807.
- [94] YOON H Y, KOO H, KIM K, et al. Molecular imaging based on metabolic glycoengineering and bioorthogonal click chemistry[J]. *Biomaterials*, 2017, 132: 28-36.
- [95] KRISHNAN N, FANG R H, ZHANG L F. Engineering of stimuli-responsive self-assembled biomimetic nanoparticles[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 179: 114006.
- [96] BOUSSIOTIS V A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [97] TANG Q S, SUN S H, WANG P, et al. Genetically engineering cell membrane-coated BTO nanoparticles for MMP2-activated piezocatalysis-immunotherapy[J]. *Advanced Materials*, 2023, 35(18): 2300964.
- [98] XU S Y, SHI X X, REN E, et al. Genetically engineered nanohyaluronidase vesicles: a smart sonotheranostic platform for enhancing cargo penetration of solid tumors[J]. *Advanced Functional Materials*, 2022, 32(22): 2112989.
- [99] HAN J, SUL J H, LEE J, et al. Engineered exosomes with a photoinducible protein delivery system enable CRISPR-Cas-based epigenome editing in Alzheimer's disease[J]. *Science Translational Medicine*, 2024, 16(759): eadi4830.
- [100] YANG Y X, WANG K, PAN Y W, et al. Engineered cell membrane-derived nanoparticles in immune modulation[J]. *Advanced Science*, 2021, 8(24): 2102330.
- [101] ZHOU J R, KROLL A V, HOLAY M, et al. Biomimetic nanotechnology toward personalized vaccines[J]. *Advanced Materials*, 2020, 32(13): e1901255.
- [102] WANG K Y, ZHANG X B, YE H, et al. Biomimetic nanovaccine-mediated multivalent IL-15 self-transpresentation (MIST) for potent and safe cancer immunotherapy[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 6748.
- [103] YI M, ZHENG X L, NIU M K, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. *Molecular Cancer*, 2022, 21(1): 28.
- [104] DING L, ZHANG X L, YU P W, et al. Genetically engineered nanovesicles mobilize synergistic antitumor immunity by ADAR1 silence and PDL1 blockade[J]. *Molecular Therapy*, 2023, 31(8): 2489-2506.
- [105] WANG S Y, WANG D, DUAN Y O, et al. Cellular nanosponges for biological neutralization[J]. *Advanced Materials*, 2022, 34(13): 2107719.
- [106] RAO L, XIA S, XU W, et al. Decoy nanoparticles protect against COVID-19 by concurrently adsorbing viruses and inflammatory cytokines[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020,

- 117(44): 27141-27147.
- [107] SCHLAPSCHY M, BINDER U, BÖRGER C, et al. PASylation: a biological alternative to PEGylation for extending the plasma half-life of pharmaceutically active proteins[J]. *Protein Engineering, Design & Selection*, 2013, 26(8): 489-501.
- [108] DUAN Y O, ZHOU J R, ZHOU Z D, et al. Extending the *in vivo* residence time of macrophage membrane-coated nanoparticles through genetic modification[J]. *Small*, 2023, 19(52): 2305551.
- [109] KRISHNAMURTHY S, MUTHUKUMARAN P, JAYAKUMAR M K G, et al. Surface protein engineering increases the circulation time of a cell membrane-based nanotherapeutic[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2019, 18: 169-178.
- [110] LV P, LIU X, CHEN X M, et al. Genetically engineered cell membrane nanovesicles for oncolytic adenovirus delivery: a versatile platform for cancer virotherapy[J]. *Nano Letters*, 2019, 19(5): 2993-3001.
- [111] CHEN T Y, LV W T, YANG M X, et al. Treatment of atherosclerosis by biomimetic responsive-targeting hybrid nanoparticles enabled by genetically engineering cell membranes and nucleic acid nanostructures for atorvastatin delivery[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2025, 511: 162130.
- [112] LI Y Y, CHE J Y, CHANG L, et al. CD47- and integrin  $\alpha 4/\beta 1$ -comodified-macrophage-membrane-coated nanoparticles enable delivery of colchicine to atherosclerotic plaque[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2022, 11(4): 2101788.
- [113] ZHANG P F, CHEN Y X, ZENG Y, et al. Virus-mimetic nanovesicles as a versatile antigen-delivery system[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(45): E6129-E6138.
- [114] FU Y, WANG L L, LIU W, et al. OX40L blockade cellular nanovesicles for autoimmune diseases therapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 337: 557-570.
- [115] LIN R R, JIN L L, XUE Y Y, et al. Hybrid membrane-coated nanoparticles for precise targeting and synergistic therapy in Alzheimer's disease[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(24): 2306675.
- [116] LIU H, SONG P R, ZHANG H, et al. Synthetic biology-based bacterial extracellular vesicles displaying BMP-2 and CXCR4 to ameliorate osteoporosis[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2024, 13(4): e12429.
- [117] ZHOU Y, DENG Y K, LIU Z M, et al. Cytokine-scavenging nanodecoys reconstruct osteoclast/osteoblast balance toward the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Science Advances*, 2021, 7(48): eabl6432.
- [118] JIANG X B, ZHANG X Y, GUO C, et al. Genetically engineered cell membrane-coated magnetic nanoparticles for high-performance isolation of circulating tumor cells[J]. *Advanced Functional Materials*, 2024, 34(7): 2304426.
- [119] SONG Y N, ZHANG N, LI Q Y, et al. Biomimetic liposomes hybrid with platelet membranes for targeted therapy of atherosclerosis[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 408: 127296.
- [120] SU T, HUANG K, MA H, et al. Platelet-inspired nanocells for targeted heart repair after ischemia/reperfusion injury[J]. *Advanced Functional Materials*, 2019, 29(4): 1803567.
- [121] PANG X, LIU X, CHENG Y, et al. Sono-immunotherapeutic nanocapturer to combat multidrug-resistant bacterial infections [J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(35): 1902530.
- [122] FANG T L, LI B Q, LI M, et al. Engineered cell membrane vesicles expressing CD40 alleviate system lupus nephritis by intervening B cell activation[J]. *Small Methods*, 2023, 7(3): 2200925.
- [123] ANZALONE A V, RANDOLPH P B, DAVIS J R, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA[J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 149-157.



**通讯作者:** 聂广军(1974—),男,博士,研究员。研究方向为纳米生物学与智能纳米药物。

E-mail: niegj@nanocr.cn



**共同通讯作者:** 李一叶(1977—),女,博士,研究员。研究方向为纳米生物医学与纳米药物。

E-mail: liyy@nanocr.cn



**第一作者:** 黄扬(2001—),女,硕士研究生。研究方向为纳米材料在骨相关疾病中的应用。

E-mail: huangy2023@nanocr.cn