

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230775

· 论 著 ·

用于肿瘤光热治疗的血小板膜仿生纳米粒的体外初步研究

杨刚^{1,2}, 吴建明³, 徐栋凯⁴, 范清泽¹, 周佳涵⁴, 万胜利^{1,4*}

1. 西南医科大学附属医院药学部, 泸州 646000

2. 西南医科大学附属医院基建部, 泸州 646000

3. 西南医科大学基础医学院, 泸州 646000

4. 西南医科大学药学院, 泸州 646000

[摘要] **目的** 制备用于肿瘤光热治疗的载吖啶菁绿 (ICG) 血小板膜仿生纳米粒 (ICG-PLP), 并对其体外特性进行初步评价。**方法** 采用超声法制备 ICG-PLP, 并用激光粒度仪测定其粒径及 zeta 电位, 用紫外分光光度法检测其包封率, 在 808 nm 近红外光 (2 W/cm^2) 照射下考察其光热性质, 用 SDS-PAGE 观察血小板膜蛋白保留情况, 用激光共聚焦显微镜考察制剂被小鼠巨噬细胞 RAW264.7 及人非小细胞肺癌细胞 A549、小鼠黑色素瘤细胞 B16-F10、小鼠乳腺癌细胞 4T1 摄取的情况, 用 MTT 法检测 ICG-PLP 光毒性, 通过考察溶血率及细胞相容性初步评价其安全性。在健康 SD 大鼠体内尾静脉注射给药后考察 ICG、载 ICG 脂质体和 ICG-PLP 的体内循环时间。**结果** 成功制备了 ICG-PLP, 其平均包封率为 (97.68 ± 0.01)%, 平均粒径为 (109.77 ± 0.76) nm, 平均 zeta 电位为 (-21.23 ± 0.84) mV, 多分散系数为 0.22 ± 0.01 。ICG-PLP 很好地保留了血小板膜上的蛋白质, 并具有良好的光热性能。血小板膜能促进仿生纳米粒被 A549、B16-F10、4T1 等肿瘤细胞摄取, 并减少巨噬细胞对仿生纳米粒的吞噬。ICG-PLP 展示出良好的光热治疗效果, 能杀伤肿瘤细胞, 且有良好的安全性。静脉给药后, ICG-PLP 能延长 ICG 在健康 SD 大鼠体内的滞留时间。**结论** 成功构建了 ICG-PLP, 其在药物靶向递送和肿瘤光热治疗方面具有很大的潜力。

[关键词] 血小板膜; 仿生纳米粒; 光热疗法; 肿瘤

[引用本文] 杨刚, 吴建明, 徐栋凯, 等. 用于肿瘤光热治疗的血小板膜仿生纳米粒的体外初步研究 [J]. 海军军医大学学报, 2024, 45 (8): 999-1004. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230775.

Platelet membrane biomimetic nanoparticles for tumor photothermal therapy: a preliminary *in vitro* study

YANG Gang^{1,2}, WU Jianming³, XU Dongkai⁴, FAN Qingze¹, ZHOU Jiahuan⁴, WAN Shengli^{1,4*}

1. Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

2. Department of Infrastructure, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

3. School of Basic Medical Sciences, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

4. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

[Abstract] **Objective** To prepare indocyanine green (ICG)-loaded platelet membrane biomimetic liposome (ICG-PLP) for tumor photothermal therapy, and to preliminarily evaluate its *in vitro* characteristics. **Methods** ICG-PLP was prepared by an ultrasound method, and its particle size and zeta potential were determined using a laser particle size analyzer. The encapsulation efficiency of ICG-PLP was detected by ultraviolet spectrophotometry. The photothermal properties of ICG-PLP were investigated under 808 nm near-infrared ray irradiation (2 W/cm^2), and the retention of platelet membrane proteins was observed by sodium dodecylsulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. The uptake of ICG-PLP by mouse macrophage RAW264.7, human non-small cell lung cancer cell A549, mouse melanoma cell B16-F10, and mouse breast cancer cell 4T1 was observed by a laser confocal microscope. Furthermore, the phototoxicity of ICG-PLP was detected by methyl thiazolyl tetrazolium assay, and the safety of ICG-PLP was preliminarily evaluated according to hemolysis rate and cytocompatibility. Besides, the *in vivo* retention time of ICG, ICG-loaded liposome and ICG-PLP in healthy SD rats was observed after tail vein injection. **Results** ICG-PLP was successfully prepared and its encapsulation efficiency, particle size, zeta potential, and the

[收稿日期] 2023-12-28 [接受日期] 2024-05-07

[基金项目] 四川省科技计划项目 (2023NSFSC1862), 泸州市人民政府与西南医科大学合作项目 (2023LZXNYDJ009), 西南医科大学基金 (2019ZQN144, 2023QN004), 四川省大学生创新创业训练计划项目 (S202310632132). Supported by Project of Science and Technology Plan of Sichuan Province (2023NSFSC1862), The Joint Project Between Luzhou Municipal People's Government and Southwest Medical University (2023LZXNYDJ009), Foundation of Southwest Medical University (2019ZQN144, 2023QN004), and Innovation and Entrepreneurship Training Program for College Students in Sichuan Province (S202310632132).

[作者简介] 杨刚, 硕士, 助理工程师. E-mail: gangyang78@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 0830-3165787, E-mail: wanshengli99@swmu.edu.cn

polydispersity index were $(97.68 \pm 0.01)\%$, (109.77 ± 0.76) nm, (-21.23 ± 0.84) mV, and 0.22 ± 0.01 , respectively. ICG-PLP well retained the proteins on platelet membrane and showed good photothermal properties. Platelet membrane enhanced the uptake of biomimetic nanoparticles by tumor cells A549, B16-F10, and 4T1, and reduced the phagocytosis of biomimetic nanoparticles by macrophages. ICG-PLP exhibited a favorable photothermal therapy effect and could kill tumor cells. Additionally, ICG-PLP displayed a good safety. After intravenous administration, ICG-PLP prolonged the *in vivo* retention time of ICG in healthy SD rats. **Conclusion** ICG-PLP has been successfully constructed. It has a great potential in targeted drug delivery and tumor photothermal therapy.

[**Key words**] platelet membrane; biomimetic nanoparticles; photothermal therapy; neoplasms

[**Citation**] YANG G, WU J, XU D, et al. Platelet membrane biomimetic nanoparticles for tumor photothermal therapy: a preliminary *in vitro* study[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(8): 999-1004. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230775.

放疗和化疗是治疗肿瘤的常规手段,但是放疗的不良反应严重,治疗效果不佳。光热治疗(photothermal therapy, PTT)由于侵袭性小、毒性低、效率高等优点,在癌症治疗领域受到广泛关注^[1]。PTT利用近红外光照射光热剂将光能转化为热能,诱导肿瘤发生不可逆损伤。吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)是一种光热剂,具备良好的光热转化效能,但稳定性差,进入体循环后易被机体快速清除,且其靶向效率低,从而严重限制了其临床应用^[2]。虽然纳米制剂能改善药物稳定性,并通过高渗透长滞留效应促进药物被动靶向至肿瘤部位,但这类人工合成的纳米材料易被巨噬细胞识别并吞噬,大量药物在未达到肿瘤前就被网状内皮系统清除^[3]。

学者们从天然细胞中获得灵感,开发了细胞膜仿生纳米粒,其能模拟机体内各种细胞的生理功能,减低了纳米粒的免疫原性,从而避免被网状内皮系统清除,改善药代动力学特性^[4]。最重要的是,通过细胞膜修饰纳米粒表面能赋予其主动靶向病灶的能力,这极大提高了药物在肿瘤组织中的蓄积,有利于提高疗效和减少不良反应^[5]。目前,很多细胞都被应用于开发仿生载体,尤其是血小板。血小板在各类肿瘤的发生、发展和转移中扮演着重要角色,这源于血小板和肿瘤细胞的相互作用^[6]。血小板膜(platelet membrane, PM)仿生修饰的纳米粒在肿瘤靶向治疗中具有广阔的应用前景,探讨PM仿生修饰纳米粒在肿瘤PTT中的优势具有重要意义。

本研究制备了载吲哚菁绿血小板膜仿生脂质体(indocyanine green-loaded platelet membrane biomimetic liposome, ICG-PLP),并初步探索了其对于非小细胞肺癌、黑色素瘤、乳腺癌的PTT效果,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 细胞、试剂与仪器 细胞均购自中国科学院上海生命科学研究院。

胆固醇(美国Sigma公司),BCA蛋白定量试剂盒、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯(*D*- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS)、磷脂(大连美仑生物技术有限公司),甲醇、二氯甲烷(成都市科隆化学品有限公司),SDS-PAGE快速制备试剂盒(上海雅酶生物医药科技有限公司),考马斯亮蓝R250(上海麦克林生化科技有限公司),亲脂性羰花青染料(1,1'-dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindodicarbocyanine, 4-chlorobenzenesulfonate salt; DiD)(北京兰博利德生物技术有限公司),DMEM、RPMI 1640培养基(美国Gibco公司),FBS(内蒙古奥普赛生物科技有限公司),MTT(北京索莱宝科技有限公司)。

精密分析电子天平(德国Sartorius公司),激光器(长春镭仕光电科技有限公司),TU-1810SPC型紫外分光光度计(北京析普通用公司),低温离心机、Varioskan LUX型多功能酶标仪(美国Thermo Scientific公司),Zetasizer Nano型激光粒度仪(英国Malvern仪器有限公司),RV10型旋转蒸发仪(德国IKA公司),电泳仪(美国Bio-Rad公司),TCS SP8型激光共聚焦扫描显微镜(德国Leica公司),HT7700型透射电子显微镜(日本Hitachi公司)。

1.2 细胞培养 小鼠巨噬细胞RAW264.7、人非小细胞肺癌细胞A549、小鼠黑色素瘤细胞B16-F10、人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)用含有10% FBS和1%青霉素、链霉素的DMEM在5% CO₂、37 °C条件下培养。小鼠乳腺癌细胞4T1用含有10% FBS和1%青霉素、

链霉素的RPMI 1640培养基在5% CO₂、37℃条件下培养。

1.3 实验动物 清洁级SD大鼠[体重(200±20)g,雌性]由西南医科大学实验动物中心提供并饲养,实验动物生产许可证号为SCXK(川)2023-0017,实验动物使用许可证号为SYXK(川)2023-0065。

1.4 ICG-PLP的制备 称取1 mg ICG、8 mg胆固醇、40 mg磷脂和1 mg TPGS至圆底烧瓶中,加4 mL二氯甲烷溶解,随后于旋转蒸发仪上减压蒸发至形成均匀透明薄膜;然后加入2 mL PBS,搅拌至形成均匀混悬液,水浴超声5 min,即得载ICG脂质体(liposome, LP) ICG-LP^[7]。采用梯度离心法^[3]提取分离大鼠全血中的血小板,提取后的大鼠血小板经过反复冻融、100 W超声5 min得到PM。将PM和ICG-LP在黑暗中孵育30 min,再经100 W超声5 min即得ICG-PLP。用激光粒度仪检测ICG-PLP的粒径、多分散系数和zeta电位,用透射电子显微镜观察ICG-PLP形貌。

1.5 ICG-PLP包封率的测定 采用文献[7-8]的方法。取ICG-PLP混悬液置于超滤管中,于14 000×g 4℃离心30 min。滤出液经稀释处理后,采用紫外分光光度计于793 nm波长处测定其光密度,计算ICG-PLP中游离ICG的含量(W₁)。另取同批次、同体积的ICG-PLP混悬液,稀释破乳后测定其光密度,计算ICG-PLP中含有的总ICG含量(W₂)。包封率(%)=(W₂-W₁)/W₂×100%。

1.6 SDS-PAGE考察ICG-PLP中PM全蛋白 用BCA蛋白定量试剂盒检测ICG-PLP和PM中的蛋白质浓度后,加入蛋白上样缓冲液,于95℃加热5 min。处理后的样品经10% SDS-PAGE分离,凝胶采用考马斯亮蓝溶液染色以观察膜蛋白条带。

1.7 ICG-PLP光热能力初步考察 (1)光热性能:分别配制ICG浓度为15、20、25 μg/mL的ICG-PLP混悬液各1 mL,置于比色皿中,采用808 nm近红外光照射300 s(2 W/cm²),照射期间每隔30 s记录1次温度。

(2)光热稳定性:分别配制25 μg/mL的ICG溶液和同等ICG浓度的ICG-PLP混悬液各1 mL,置于比色皿中,采用808 nm近红外光(2 W/cm²)照射5 min,等待温度下降至室温,在此期间每隔1 min记录1次温度,共进行3个开/关循环。

1.8 细胞摄取实验 评估巨噬细胞RAW264.7及肿瘤细胞A549、B16-F10、4T1对仿生制剂的摄

取情况。将ICG替换为DiD,按1.4节方法制备DiD标记的LP和DiD标记的血小板膜仿生脂质体(platelet membrane biomimetic liposome, PLP)。将RAW264.7细胞及肿瘤细胞以5×10⁴个/皿的密度接种于激光共聚焦皿中,于37℃培养过夜。随后分别在激光共聚焦皿中加入DiD标记的LP和PLP。孵育4 h后,用PBS轻柔洗涤细胞,随后采用4%多聚甲醛固定液固定细胞,再用10 μg/mL Hoechst 33342溶液对细胞核染色。处理后的细胞经PBS洗涤后,采用激光共聚焦显微镜观察。

1.9 MTT法评估ICG-PLP体外抗肿瘤效果 A549、B16-F10、4T1细胞以5 000个/孔的密度接种于96孔板中,于37℃培养过夜。随后加入不同浓度的ICG、ICG-LP、ICG-PLP溶液(ICG浓度分别为0、2.5、5、10、15 μg/mL)与细胞孵育4 h,经808 nm近红外光照射5 min(2 W/cm²),对照细胞不予任何处理,继续培养至24 h,用MTT法检测细胞活力。

1.10 溶血实验 将2%红细胞混悬液(500 μL)分别与等体积200、400、600、800、1 000 μg/mL的ICG-PLP溶液混合,于37℃下避光孵育2 h。同时,分别用2% Triton溶液(阳性对照组)、0.9% NaCl溶液(阴性对照组)与2%红细胞混悬液孵育。孵育完毕后于400×g离心10 min,并在540 nm波长处测定上清液的光密度,按公式计算溶血率^[9]:溶血率(%)=(A_s-A_n)/(A_p-A_n)×100%,其中A_s、A_n和A_p分别代表样品、阴性对照、阳性对照的光密度值。

1.11 细胞相容性考察 HUVEC以5 000个/孔的密度接种于96孔板中,于37℃培养过夜。随后加入0、200、400、600、800、1 000 μg/mL的ICG-PLP溶液与细胞孵育24 h,采用MTT法检测细胞活力。

1.12 大鼠体内血液循环考察 12只SD大鼠随机分为3组,每组4只,分别通过尾静脉注射游离ICG、ICG-LP、ICG-PLP(剂量为2.5 mg/kg,以ICG计)。在给药后0.16、1、2、3、4、5 h于大鼠眼眶后静脉丛取血至肝素化离心管中,并于900×g离心10 min,收集上层血浆样品,用多功能酶标仪检测血浆样品中ICG的荧光强度。

1.13 统计学处理 使用GraphPad Prism 8进行数据分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用Tukey检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 ICG-PLP理化特性考察 所制备的ICG-PLP平均粒径为(109.77±0.76) nm,平均zeta电位为(-21.23±0.84) mV,多分散系数为0.22±0.01,平均包封率为(97.68±0.01)%。通过透射电子显微镜观察到ICG-PLP为类球形结构(图1A),与文献^[3]报道的PLP类似。SDS-PAGE结果(图

1B)显示ICG-PLP具备与PM相似的蛋白质条带,提示仿生制剂ICG-PLP制备成功。如图1C所示,经过近红外光照射后,ICG-PLP升温显著,且与ICG的浓度呈正相关。ICG浓度为15、20、25 μg/mL时,ICG-PLP温度可分别升至大约51.17、54.33、57.83 °C。光热稳定性实验结果显示,经过3个近红外光照射周期后ICG-PLP仍有很强的产热能力,其光热稳定性比游离ICG高(图1D)。

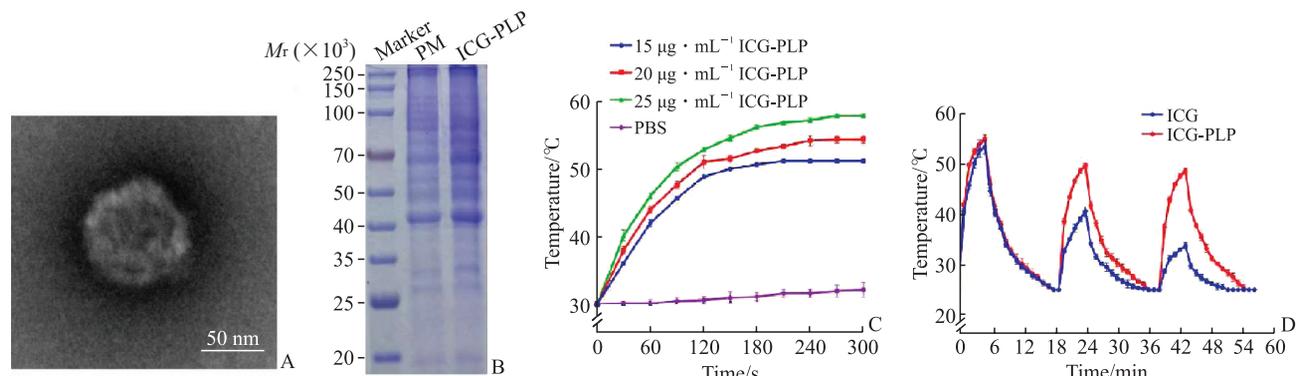


图1 ICG-PLP理化性质初步考察

Fig 1 Preliminary investigation for physicochemical properties of ICG-PLP

A: The morphology of ICG-PLP observed by transmission electron microscope; B: The sodium dodecylsulfate-polyacrylamide gel electrophoresis results of PM and ICG-PLP; C: Temperature curves of ICG-PLP irradiated by 2 W/cm² near-infrared ray at different concentrations of ICG ($n=3, \bar{x} \pm s$); D: Temperature curves of free ICG and ICG-PLP irradiated by 3 cycles of near-infrared ray ($n=3, \bar{x} \pm s$). ICG-PLP: ICG-loaded platelet membrane biomimetic liposome; ICG: Indocyanine green; PM: Platelet membrane; PBS: Phosphate buffered saline.

2.2 细胞摄取 如图2显示,PLP能被肿瘤细胞大量摄取。与普通纳米粒LP组比较,巨噬细胞对PLP

摄取较少。结果表明PM仿生修饰能帮助纳米粒躲避巨噬细胞吞噬,促进药物靶向至肿瘤细胞。

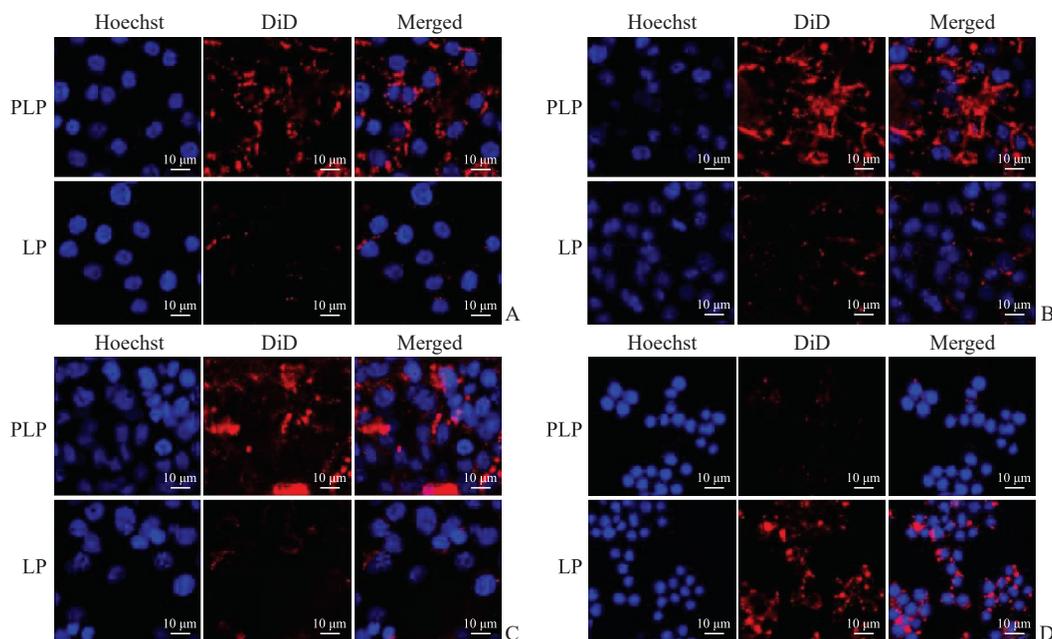


图2 肿瘤细胞和巨噬细胞对PLP的摄取

Fig 2 Uptake of PLP by tumor cells and macrophages

A: Tumor cell A549; B: Tumor cell B16-F10; C: Tumor cell 4T1; D: Macrophage RAW264.7. PLP: Platelet membrane biomimetic liposome; LP: Liposome.

2.3 肿瘤杀伤效果评价 如图3所示,在近红外光照射下 ICG-LP 和 ICG-PLP 展示出较强的细胞杀伤能力;随着 ICG 浓度升高, ICG 制剂的细胞毒性逐渐增强。在近红外光照射下, ICG 浓度为 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, ICG-PLP 对肿瘤细胞 A549、B16-F10、4T1 的杀伤效果强于 ICG-LP 和游离 ICG (均 $P<0.01$), 提示 ICG-PLP 具有很强的光毒性, 能用于肿瘤治疗。

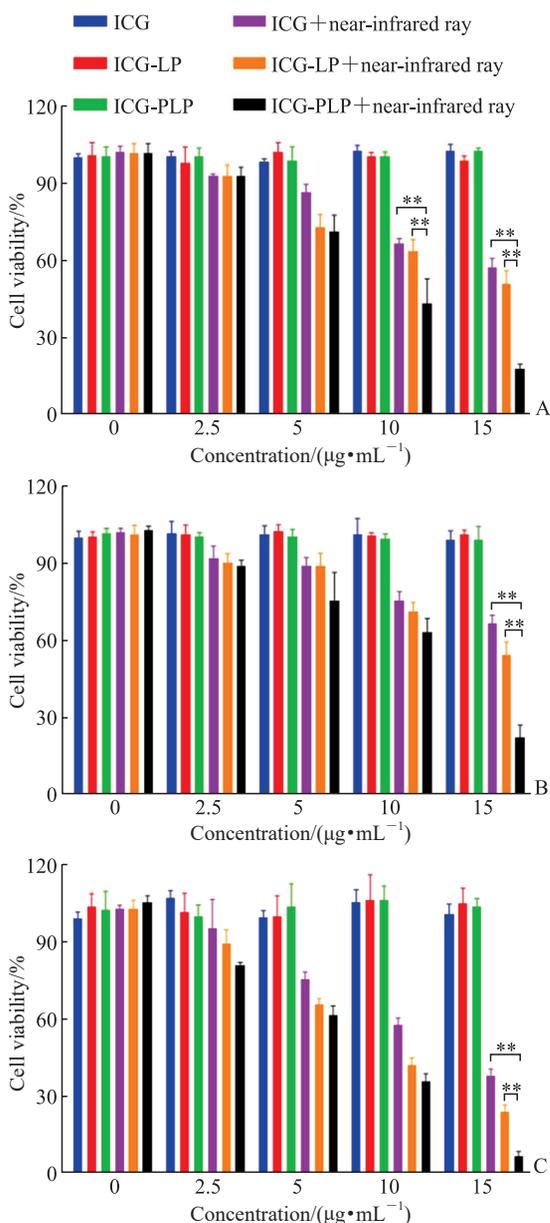


图3 游离 ICG、ICG-LP 和 ICG-PLP 在无或有近红外光照射下对肿瘤细胞的细胞毒性

Fig 3 Cytotoxicity of free ICG, ICG-LP, and ICG-PLP on tumor cells in absence or presence of near-infrared ray irradiation

A: A549; B: B16-F10; C: 4T1. $**P<0.01$. $n=5$, $\bar{x}\pm s$. ICG: Indocyanine green; ICG-LP: ICG-loaded liposome; ICG-PLP: ICG-loaded platelet membrane biomimetic liposome.

2.4 大鼠体内循环时间考察 ICG-PLP 在大鼠体内的滞留时间比游离 ICG、ICG-LP 长 ($P<0.01$)。给药 3 h 后, ICG 组几乎检测不到荧光信号; 给药 4 h 后, ICG-LP 组也几乎检测不到荧光信号; 给药 5 h 后, ICG-PLP 组仍能检测到荧光信号。见图 4。

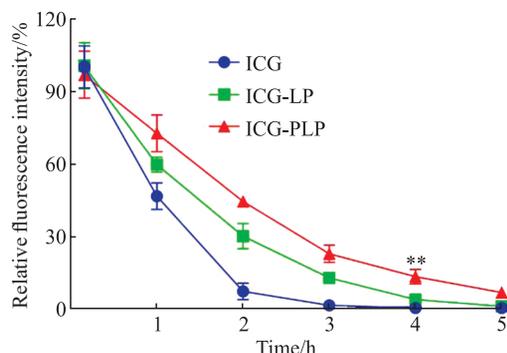


图4 尾静脉注射 ICG、ICG-LP、ICG-PLP 的大鼠血浆样本的相对荧光强度

Fig 4 Relative fluorescence intensities of plasma samples from rats injected with ICG, ICG-LP, or ICG-PLP via tail vein

$**P<0.01$ vs ICG group or ICG-LP group at the same time point. $n=4$, $\bar{x}\pm s$. ICG: Indocyanine green; ICG-LP: ICG-loaded liposome; ICG-PLP: ICG-loaded platelet membrane biomimetic liposome.

2.5 安全性评价 在 0~1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度范围内, ICG-PLP 并未造成明显溶血, 其溶血率均低于 5%。采用 MTT 法考察仿生制剂与 HUVEC 的相容性, 结果显示 ICG-PLP 对 HUVEC 活力无明显影响。结果表明 ICG-PLP 的安全性较好。

3 讨论

ICG 具有很好的光热转换率, 但稳定性差, 在水溶液中其结构会产生变化, 影响其光学特性。本研究中 ICG-PLP 增强了 ICG 的光热稳定性, 结果与文献报道^[8]一致, 这可能与纳米材料包裹 ICG 分子形成保护层从而将 ICG 与周围水环境隔离有关。ICG-PLP 保留了大部分的 PM 蛋白, 能够模仿血小板的功能。细胞摄取实验表明巨噬细胞对仿生纳米粒的吞噬较少, 提示该纳米粒可通过 PM 伪装降低自身免疫原性, 减少免疫系统的吞噬清除。其机制可能与 PM 上的 CD47 有关, CD47 通过和巨噬细胞表面抑制性受体信号调节蛋白 α 结合, 向巨噬细胞发送“不吃我”信号^[10]。此外, CD47 能延长仿生纳米粒的体内血液循环时间^[11]。ICG 半衰期短, 在

体内被迅速清除, 本研究中 ICG-PLP 能延长 ICG 的体内循环时间, 这一结果与巨噬细胞摄取实验结果相互印证。基于血小板的生理特性, PM 修饰能促进仿生纳米粒被肿瘤细胞 A549、B16-F10、4T1 摄取。A549^[12]、B16-F10^[13]、4T1^[14] 均为表达 CD44 受体的肿瘤细胞, PM 上的 P-选择素能和肿瘤细胞上的 CD44 特异性结合^[3], 促进仿生纳米粒被肿瘤细胞内化。因此, 本研究中的仿生纳米粒显示出对 A549、B16-F10、4T1 等肿瘤细胞良好的靶向性。

在近红外光照射下 ICG-PLP 发挥了明显的抗肿瘤效果, 对 A549、B16-F10、4T1 细胞的杀伤能力比游离 ICG 和 ICG-LP 强, 原因可能为: (1) 将 ICG 制备成 ICG-PLP 增强了 ICG 的光热稳定性, 有助于增强 PTT 效果; (2) PM 修饰促进了肿瘤细胞对仿生纳米粒的摄取, 大量 ICG 蓄积在肿瘤细胞内可发挥更好的光毒性。安全性考察实验显示 ICG-PLP 的溶血率低于 5%, 表明其对红细胞无毒性作用^[9], 同时对 HUVEC 几乎不造成损伤, 安全性较好, 该结果与文献报道^[15]一致。这主要由于 ICG-PLP 采用的 LP 材料具有良好的生物相容性, 且表面修饰的 PM 取自生物体内, 因此几乎没有不良反应。

综上所述, 仿生制剂 ICG-PLP 具有优良的光热性能和生物相容性, PM 仿生修饰使其躲避巨噬细胞吞噬, 延长药物在体内的作用时间, 促进药物被肿瘤细胞 (A549、B16-F10 和 4T1) 识别摄取, 通过 PTT 策略杀伤肿瘤细胞, 具有高效靶向抗肿瘤的潜力。后期将开展体内靶向验证、体内光热效果考察、药效学评价及相关机制的研究。

[参考文献]

- [1] CHEN J, ZHANG X, ZHANG J, et al. Multifunctional hydrogel for synergistic reoxygenation and chemo/photothermal therapy in metastatic breast cancer recurrence and wound infection[J]. *J Control Release*, 2024, 365: 74-88. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.11.024.
- [2] FAN Y, LI F, ZOU H, et al. Photothermal effect of indocyanine green modified scaffold inhibits oral squamous cell carcinoma and promotes wound healing[J]. *Biomater Adv*, 2022, 137: 212811. DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.212811.
- [3] WAN S, FAN Q, WU Y, et al. Curcumin-loaded platelet membrane bioinspired chitosan-modified liposome for effective cancer therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 631. DOI: 10.3390/pharmaceutics15020631.
- [4] XU H Z, LI T F, MA Y, et al. Targeted photodynamic therapy of glioblastoma mediated by platelets with photo-controlled release property[J]. *Biomaterials*, 2022, 290: 121833. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121833.
- [5] XIA Z, MU W, YUAN S, et al. Cell membrane biomimetic nano-delivery systems for cancer therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12): 2770. DOI: 10.3390/pharmaceutics15122770.
- [6] KUNDE S S, WAIRKAR S. Platelet membrane camouflaged nanoparticles: biomimetic architecture for targeted therapy[J]. *Int J Pharm*, 2021, 598: 120395. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120395.
- [7] YI H, LU W, LIU F, et al. ROS-responsive liposomes with NIR light-triggered doxorubicin release for combinatorial therapy of breast cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 134. DOI: 10.1186/s12951-021-00877-6.
- [8] LI M, BIAN X, CHEN X, et al. Multifunctional liposome for photoacoustic/ultrasound imaging-guided chemo/photothermal retinoblastoma therapy[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 519-533. DOI: 10.1080/10717544.2022.2032876.
- [9] LI T, JING P, YANG L, et al. CAQK modification enhances the targeted accumulation of metformin-loaded nanoparticles in rats with spinal cord injury[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2022, 41: 102526. DOI: 10.1016/j.nano.2022.102526.
- [10] CHEN H, LUO X, CAI W, et al. Biomimetic copper-doped polypyrrole nanoparticles for enhanced cancer low-temperature photothermal therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 7533-7541. DOI: 10.2147/IJN.S428344.
- [11] WAN G, CHEN X, GOU R, et al. Platelet membrane-based biochemotactic-targeting nanoplatfrom combining PDT with EGFR inhibition therapy for the treatment of breast cancer[J]. *Biomater Sci*, 2024, 12(3): 691-709. DOI: 10.1039/d3bm01627g.
- [12] GUO B, WEI J, WANG J, et al. CD44-targeting hydrophobic phosphorylated gemcitabine prodrug nanotherapeutics augment lung cancer therapy[J]. *Acta Biomater*, 2022, 145: 200-209. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.04.016.
- [13] YANG S, WONG K H, HUA P, et al. ROS-responsive fluorinated polyethyleneimine vector to co-deliver shMTHFD2 and shGPX4 plasmids induces ferroptosis and apoptosis for cancer therapy[J]. *Acta Biomater*, 2022, 140: 492-505. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.11.042.
- [14] WANG T, YU Y, WANG B, et al. Photothermal hyaluronic acid composite hydrogel targeting cancer stem cells for inhibiting recurrence and metastasis of breast cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 252: 126358. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126358.
- [15] LIU G, ZHAO X, ZHANG Y, et al. Engineering biomimetic platesomes for pH-responsive drug delivery and enhanced antitumor activity[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(32): e1900795. DOI: 10.1002/adma.201900795.