

人造外泌体治疗心肌梗死：应用现状及前景

刘瀚峰, 王晶晶, 余云生

<https://doi.org/10.12307/2024.111>

投稿日期: 2023-01-12

采用日期: 2023-03-23

修回日期: 2023-04-04

在线日期: 2023-04-26

中图分类号:

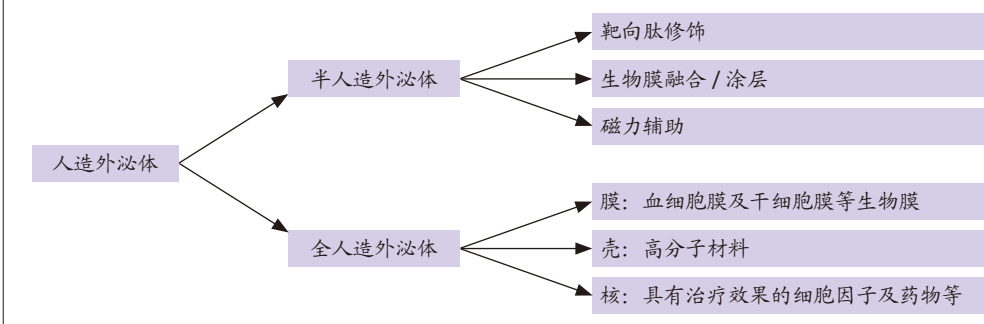
R459.9; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2024)07-01118-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 半人造及全人造外泌体的应用与作用



文题释义:

人造外泌体: 基于天然外泌体存在的制备难度大、储存困难以及生物靶向性较差等缺陷, 通过纳米工程技术进行如表面修饰、药物装载及生物膜杂交等方式改造外泌体, 或仿照外泌体结构功能生产仿生外泌体, 研究者们将这些纳米颗粒称为人造外泌体, 也有学者表述为“纳米囊泡(nanovesicles)”“外泌体模拟物(exosome-mimetics)”“杂交外泌体(hybrid exosomes)”等。

心肌梗死: 由于冠状动脉供血中断, 致供血区持续缺血而导致的较大范围的心肌坏死。临床上有剧烈而较持久的胸骨后疼痛, 用硝酸酯类制剂或休息后症状不能完全缓解, 可并发心律失常、休克或心力衰竭。

摘要

背景: 心肌梗死是目前最严重的心血管疾病之一, 现有的临床治疗方案如溶栓治疗、经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术均无法完全恢复缺血造成的心肌损伤。干细胞来源的外泌体治疗心肌梗死是近年来的研究热点, 但天然来源的外泌体产量少, 获取难度大、耗时长、归巢效果不佳等限制了其临床应用。在这种情况下, 构建人造外泌体作为天然外泌体的替代品已成为解决上述问题的有效策略。

目的: 阐述人造外泌体在治疗心肌梗死中的研究现状, 将其分为半人造和全人造两种设计模式, 就两种模式的研究进展及存在的问题展开讨论, 最后对其在未来的临床应用做出评价和展望。

方法: 以“人造外泌体, 心肌梗死, 工程化”为中文检索词, 以“artificial exosome, hybrid exosome, myocardial infarction, nanoparticle, drug delivery system”为英文检索词, 检索PubMed和中国知网数据库的相关文献。检索时限重点为2017年1月至2022年12月, 同时纳入部分经典远期文献。通过阅读文题和摘要进行初步筛选; 排除重复性研究、低质量期刊及内容不相关的文献, 最后纳入73篇文献进行综述。

结果与结论: ①通过半人造改造外泌体的方式, 不论是靶向肽段的修饰、生物膜的杂交或是磁力物质的辅助, 均改善了传统的外泌体疗法靶向性不足、驻留率低、易被网状内皮系统所清除等缺陷, 提高了传统外泌体治疗心肌梗死的效率, 但是这些改造策略存在修饰效率不明确、医学伦理以及生物毒性等方面的问题。②全人造仿生外泌体相对于外泌体的改造, 其设计自由度较高, 可以解决天然来源外泌体提取存储难度高、规模化生产局限等问题, 然而全人造外泌体的改造策略目前仍缺少可靠的临床前数据支持与生物安全性的检测, 尚未形成规模化生产所需的标准化流程, 因此在今后应用到临床以前, 作为替代天然外泌体的人造外泌体方案仍需要科研人员进行持续深入研究。

关键词: 人造外泌体; 干细胞; 心肌梗死; 缺血性心脏病; 非细胞疗法; 生物工程技术; 药物递送系统; 细胞外囊泡; 仿生纳米技术

Artificial exosomes in treatment of myocardial infarction: current status and prospects

Liu Hanfeng, Wang Jingjing, Yu Yunsheng

Department of Cardiovascular Surgery, First Affiliated Hospital, Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Liu Hanfeng, Master candidate, Department of Cardiovascular Surgery, First Affiliated Hospital, Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Yu Yunsheng, MD, Chief physician, Associate professor, Master's supervisor, Department of Cardiovascular Surgery, First Affiliated Hospital, Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Abstract

BACKGROUND: Myocardial infarction is one of the most serious cardiovascular diseases at present, and the existing clinical treatment options such as thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting cannot fully restore the myocardial damage caused by ischemia. Stem cell-derived exosomes for the treatment of myocardial infarction have been a hot research topic in recent years, but the low yield of natural-derived exosomes, the difficulty and time consuming nature of obtaining them, and the poor homing effect have limited their clinical application. In this context, the construction of artificial exosomes as an alternative to natural exosomes has become an effective strategy to solve the above problems.

苏州大学附属第一医院心脏大血管外科, 江苏省苏州市 215000

第一作者: 刘瀚峰, 男, 1997年生, 四川省人, 汉族, 苏州大学在读硕士, 主要从事心脏大血管疾病的临床和基础研究。

通讯作者: 余云生, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 苏州大学附属第一医院心脏大血管外科, 江苏省苏州市 215000

<https://orcid.org/0009-0003-7338-552X> (刘瀚峰); <https://orcid.org/0000-0001-5822-4443> (余云生)

基金资助: 江苏省卫生健康委科研项目 (ZDA2020017), 项目负责人: 余云生

引用本文: 刘瀚峰, 王晶晶, 余云生. 人造外泌体治疗心肌梗死: 应用现状及前景 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(7): 1118-1123.



OBJECTIVE: To expound the research status of artificial exosomes in the treatment of myocardial infarction, and classify them into two design modes: semi-artificial and full-artificial, and discuss the research progress and problems of the two modes, finally, make the evaluation and prospect of its clinical application in the future.

METHODS: PubMed and CNKI were searched for relevant articles with “artificial exosomes, myocardial infarction, engineering” in Chinese, and “artificial exosome, hybrid exosome, myocardial infarction, nanoparticle, drug delivery system” in English. The focus of the search was from January 2017 to December 2022, and some of the classic forward literature was included. A preliminary selection was conducted through reading titles and abstracts. Repetitive studies, low-quality journals and irrelevant articles were excluded. Finally, 73 articles were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) By semi-artificially modifying exosomes, whether it is the modification of targeting peptides, hybridization of biofilms or the assistance of magnetic substances, traditional exosome therapies with insufficient targeting and low retention rate and easy to be cleared by the reticuloendothelial system have improved the efficiency of traditional exosome therapy for myocardial infarction. However, these strategies have problems such as unclear modification efficiency, medical ethics, and biotoxicity. (2) Fully artificial bionic exosomes have a higher degree of design freedom compared to exosome modification, which can solve the problems of high extraction and storage difficulties of exosomes of natural origin and limitations of large-scale production; however, this artificial exosome strategy still lacks reliable preclinical data support and biosafety testing, and has not yet formed a standardized process required for large-scale production; therefore, before applying to the clinic, the artificial exosome solution as an alternative to natural exosomes still needs continuous in-depth research by researchers.

Key words: artificial exosome; stem cell; myocardial infarction; ischemic heart disease; non-cellular therapy; bioengineering technology; drug delivery system; extracellular vesicle; biomimetic nanotechnology

Funding: Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission, No. ZDA2020017 (to YYS)

How to cite this article: LIU HF, WANG JJ, YU YS. Artificial exosomes in treatment of myocardial infarction: current status and prospects. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(7):1118-1123.

0 引言 Introduction

心肌梗死是造成目前国内外心脏疾病死亡的主要原因，而仅有少数的患者能在指南规定的时间内得到再灌注治疗^[1-2]。在一份关于疾病和损伤发病率的全球报告中，估计仅在2019年就发生了约1 060万例由缺血性心脏病引起的心肌梗死^[3]。心肌梗死是因血流突然完全或部分停止流入心肌，导致心肌细胞死亡和随后的不可逆心肌坏死和细胞凋亡进而引发强烈的炎症反应以清除坏死碎片。在急性心肌梗死后以免疫细胞为主的炎症反应的早期阶段，密集的促炎细胞因子和趋化因子被释放以爆发炎症过程，以消化受损细胞和细胞外基质组织。在接下来的几天里，炎症阶段逐渐转变为修复阶段，包括炎症消退、新血管形成和瘢痕形成^[4-5]。作为目前心肌梗死疾病的常规治疗方案药物综合治疗、通过介入手段开通罪犯血管恢复心肌供血以及实施外科手术实现再血管化能够在一定程度上减缓心肌梗死造成的心肌损伤及心功能减退等，但部分患者常常因为各种原因错失最佳的治疗时机造成以上传统方案均无法有效改善心功能，导致持续且严重的心功能障碍，从而影响患者的生存质量。因此，开发新的治疗方法迫在眉睫，并且需要源自新机制的创新策略作为当代缺血性心脏病的辅助或替代疗法。

干细胞疗法作为一种新型治疗心肌梗死的方法正在研究与应用中。已有实验团队在不同的实验条件下探索了成体干细胞（来自骨髓、血液或脂肪组织）的使用，包括体外和动物模型显示其对缺血性损伤和氧化应激的保护作用，同时促进更快的伤口愈合和血管生成^[6]。尽管成体干细胞在临床前研究中前景看好，但其在临床试验中的表现却是令人失望的。此外，将成体干细胞注射到缺血和炎症组织的不良环境中会降低它们的生存能力^[7]。除了缺乏临床疗效外，使用成体干细胞还引起了安全性方面的担忧，包括潜在的致畸风险（主要与来源于多能干细胞的细胞有关）、非特异性组织靶向和分布、微血管网络阻塞（当细胞全身注射时）和异体移植排斥反应（当使用异体细胞时）^[8]。

近年来，随着生物纳米技术及细胞外囊泡在临床应用中的研究发展，干细胞衍生的外泌体作为一种具有高度生物相容性的功能性细胞外囊泡在心肌梗死后心肌修复中展现出了相当的疗效。外泌体由体内多种细胞分泌的细胞外囊泡，直径为50–150 nm（平均100 nm）^[9]。外泌体可以将物质（包括蛋白质、脂质、代谢物、RNA、线粒体DNA甚至活化受体）转移到受体细胞，从而影响受体细胞的信号通路，调节蛋白质表达和表型。因此，外泌体构成了细胞间短距离和长距离通信的生物稳定形式，在多种生理和病理过程中发挥着关键作用。

大量证据表明，干细胞来源的外泌体参与许多生理和病理心血管过程，包括调节血管生成、心肌梗死区炎症反应及免疫调节、减少心肌细胞凋亡及减轻心肌纤维化等^[10-13]。作为内源性纳米载体，外泌体甚至可以在微血管内自由转运，它们的表面蛋白构成了它们固有的靶向机制，并被特定的表面受体识别，这些受体在结合时介导细胞内摄取。一旦进入细胞，外泌体膜被分解，其装载物被释放到细胞质中，从而发挥其作用。

尽管人们对外泌体很感兴趣，但外泌体的生产制备、周围环境的稳定性和储存条件下的聚集等缺点限制了它们的治疗应用。并且，天然来源

的外泌体由于缺乏对心肌梗死区域的特异性靶向，大多数研究者均采用直接心肌内注射的方式给药^[10, 14-15]，而这一方式由于需要在开胸直视下进行操作，创伤性、致死率高，并且无法实现连续给药，同时注射在心肌梗死区域的外泌体还存在驻留率较低的问题。为了实现长期缓释给药，提高外泌体在心肌梗死区域的驻留率，将外泌体负载在微针贴片、水凝胶等材料中通过直接应用在心肌梗死区域也是目前的研究热点之一。如果能通过更加微创便捷的方式如在小鼠心肌梗死模型中使用尾静脉注射的方式给药将减少因开胸造成的巨大创伤及病死率，并且静脉给药会更加方便快捷，可以实现按时按需给药从而达到更高效更个体化的治疗效果。在心肌梗死治疗中外泌体的临床前和临床应用之间的差距主要是由于缺乏标准且具有成本效益的临床级可扩展生产方法、从制药角度确保可重复性和安全性的明确表征以及有效的药物装载策略^[16-17]。在这种情况下，仿生纳米技术可能会提供一个创新的跳板来创建类似外泌体的治疗和药物递送系统，这些系统概括了天然外泌体的有益特征即多方面的功能、有限的免疫原性、改善的循环稳定性、内在的靶向能力、增强的细胞内效率和克服生物障碍的能力^[18]，同时规避了它们的一些缺点^[19-20]。此外，人造外泌体的体内运输、生物功能和治疗效率等方面与天然外泌体相似^[21-23]。目前关于人造外泌体在心肌梗死治疗中的应用已进行较多的临床前研究，但尚无对这些研究进行归纳总结的综述文章发表。

文章根据仿生外泌体制造的两个前沿趋势，围绕心肌梗死的治疗，将开发人造外泌体的策略分为半工程化改造外泌体和全工程化仿生外泌体来介绍其设计、制备方法及在心肌梗死中的治疗作用，为未来纳米生物医学在心血管疾病领域的进一步发展提供前瞻性指导。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2023年12月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 重点为2017-01-01/2022-12-25，同时纳入部分远期经典及特别相关文献。

1.1.3 检索数据库 PubMed 和中国知网数据库。

1.1.4 检索词 以“人造外泌体、心肌梗死、工程化”为中文检索词，以“artificial exosome, hybrid exosome, myocardial infarction, nanoparticle, drug delivery system”为英文检索词进行检索。

1.1.5 检索文献类型 研究原著和综述。

1.1.6 手工检索情况 对文献中符合入组标准的参考文献，先阅读文题，再以标题进行检索，阅读摘要或全文。

1.1.7 检索策略 以PubMed数据库检索策略为例，见图1。

```
#1 artificial exosome myocardial infarction [Title/Abstract]
#2 engineering exosome heart repair [Title/Abstract]
#3 hybrid nanoparticle [Title/Abstract]
#4 target [Title/Abstract]
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
```

图1 | PubMed 数据库检索策略图

1.1.8 检索文献数 初筛共检索到文献 2 116 篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 与心肌梗死治疗相关的人造外泌体设计制造方案类文章。

1.2.2 排除标准 文献内容与主题无关的文章和重复性研究。

1.3 文献质量评估与数据提取 在 2 116 篇文章中,英文文献 1 782 篇,中文文献 334 篇,排除重复文献及与文章相关性低的文献,结合手工检索及远期经典文献,最终纳入 73 篇文献进行综述。见图 2。

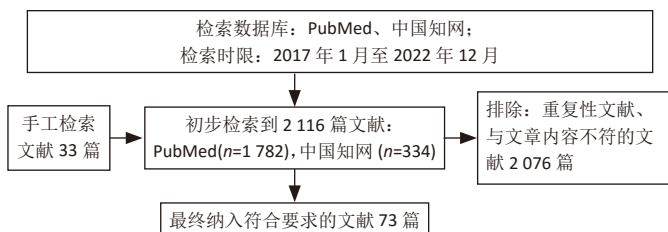


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

尽管在过去的几十年里,外泌体在各种治疗和诊断方面的应用越来越受欢迎,但要想在生物医学领域充分挖掘其潜力,仍有许多问题需要阐明。天然外泌体的使用受到限制是因为其药物装载能力有限,临床使用的产量不足,生物分布有限,靶向性取决于母体细胞,此外还有一些脱靶效应^[24-26]。鉴于天然外泌体的这些使用局限性,人们意识到需要对外泌体进行工程设计,以进一步提高内容物质量,改善治疗方法^[27-33]。工程化的方法有助于提高外泌体的可扩展性,并扩大外泌体在其固有范围之外的生物医学应用范围^[34]。对于如何将外泌体进行工程化以提高在心肌梗死中的治疗效果,目前有两种不同的思路。一种是在天然来源的外泌体的基础上对其加以改造包括:①对外泌体的表面进行各种大分子修饰,如多肽、染料等进行细胞跟踪或者靶向特定的细胞或组织;②对亲代细胞进行改造以产生具有靶向肽段或治疗性内容物的人造外泌体;③通过挤压、共孵育、冻融、电转和超声等方式对外泌体进行杂交和治疗性药物的装载,对此思路,研究者们将其称为半人造外泌体,其已经逐渐成为目前的主流外泌体改造模式,但是由于这一想法仍然是基于天然来源的外泌体的改造,因此还是无法避免要获取大量天然外泌体并对其进行繁杂的表征鉴定以及面对天然来源外泌体苛刻的存储条件。而另一种思路则是以天然外泌体为模板,构建一种仿生纳米颗粒也就是全人造外泌体,这样的纳米颗粒可以作为一种高效的药物递送系统用于心肌梗死的治疗中,并且具有相当的生物相容性、可编辑性及大规模生产的潜力。

2.1 半人造外泌体

2.1.1 靶向肽修饰 为了增强天然外泌体在心血管疾病中的治疗效果,调节改善其生物活性、稳定性、靶向性,研究人员分别在外泌体分泌前对外泌体分泌细胞或外泌体进行不同处理,其中对外泌体表面进行靶向肽段(归巢肽)的修饰是目前的研究热点之一。通过锚定归巢肽修饰外泌体膜是解决非特异性递送的一种方法。组织特异性归巢肽通常通过体内筛选噬菌体展示形成的肽库来鉴定。归巢肽的设计特别取决于血管的异质性和病理生理条件。当归巢肽应用于外泌体时,由于外泌体表面组成的改变,它们可以改变外泌体的特异性。因此,研究人员已经研究了各种不通过改变特定的天然外泌体蛋白质或脂质来改变外泌体表面的归巢肽结合方法。例如,通过基因克隆技术制备归巢肽与外泌体蛋白的融合蛋白,由于其高产量和广泛性而得到了广泛的应用。

为了制备融合蛋白,将归巢肽序列插入编码外泌体表面蛋白的基因中。另外,将归巢肽锚定到外泌体表面是另一种方法。例如,已知中性磷脂、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺结合的归巢肽能够迅速与外泌体脂质双层融合^[40-41]。该文章作者及其研究团队前期的研究显示缺血心肌靶向肽 IMTP(CSTSMKAC)的融合可以赋予外泌体对缺血心肌的显著特异性和效率。同时,间充质干细胞衍生的 IMTP 外泌体在小鼠心肌梗死模型中对抑制炎症、增强血管生成和心脏功能具有显著作用。因此,缺血心肌特异性肽序列工程外泌体代表了一种新的分子工具,可用于靶向和治疗缺血心肌^[38-39]。另一项研究使用心肌细胞靶向肽(APWHLSSQYSRT)生产制造外泌体表面蛋白融合归巢肽^[42]。研究人员使用 HEK293 细胞制造了人

造外泌体,表达归巢肽的外泌体在体外优先递送到大鼠心肌细胞和体内小鼠梗死心肌,并且没有明显的毒性。此外,他们通过添加糖基化基序来修饰靶向肽序列的 N 端,该基序保护靶向肽不被降解,从而增强体内半衰期和心肌特异性外泌体递送。表 1 列举了近年来应用于心肌损伤模型的心肌靶向肽。通过修饰外泌体膜,这些蛋白质可以与梗死心肌中表达的特定细胞受体或细胞外基质成分相互作用,见图 3。虽然许多研究没有量化绝对外泌体积累,但结果表明新递送靶向肽修饰可以增加外泌体对心肌缺血区域的趋向性,并增强外泌体的治疗效果^[37, 39, 43]。

表 1 | 应用于心肌损伤模型的心肌靶向肽修饰相关研究成果

第一作者	发表年份	细胞来源	靶向肽	动物模型	注入方式	治疗效果
MENTKOWSKI ^[35]	2022	CDCs	心肌细胞特异肽段(CMP)	小鼠心肌梗死	心肌内注射	心脏滞留 ↑ 心功能 ↑ 纤维化 ↓ 心肌细胞凋亡 ↓
MENTKOWSKI ^[36]	2019	CDCs	心肌细胞特异肽段(CMP)	小鼠心肌缺血再灌注	心肌内注射	心肌细胞凋亡 ↓ 心脏滞留 ↑
VANDERGRIF ^[37]	2018	CDCs	心脏归巢肽(CHP)	小鼠心肌缺血再灌注	尾静脉注射	纤维化 ↓ 心肌细胞增殖 ↑ 血管生成 ↑
WANG ^[39]	2018	间充质干细胞	缺血心肌靶向肽(心肌内注射 TP)	小鼠心肌梗死	尾静脉注射	炎症反应 ↓ 血管生成 ↑ 心肌细胞凋亡 ↓ 心功能 ↑ 心肌梗死面积 ↓

表注: CDCs 为心肌球源性干细胞; ↑ 表示增加; ↓ 表示减少

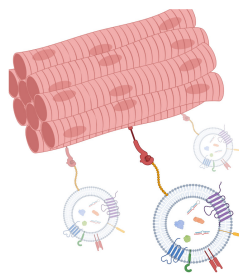


图 3 | 靶向肽修饰的外泌体与心肌靶向结合示意图

2.1.2 生物膜涂层/膜融合 细胞膜最近已成为药物递送系统的新型仿生材料来源。这些细胞膜常被挤出或超声处理以制造成纳米级囊泡^[47]。与合成脂质或聚合物纳米颗粒不同,细胞膜衍生的囊泡具有独特的多组分特征,包括脂质、蛋白质和碳水化合物。由于细胞膜衍生的囊泡包含其亲代细胞的内在功能和信号网络,它们可以克服体内遇到的各种障碍,例如,细胞膜表面可能含有“Don't eat me”受体 CD47 和 CD24^[48-49],它们可以通过减少网状内皮系统细胞的摄取来延长人造外泌体的循环时间。此外,来自不同细胞来源的不同天然膜组合扩大了细胞膜衍生囊泡的范围,创造了一种全新的药物递送系统类别^[50]。细胞膜衍生的囊泡可以在其内部携带治疗剂,也可以覆盖载药核心纳米颗粒的表面。细胞膜通常来自单细胞来源,包括红细胞^[51-52]、血小板^[45-53]、免疫细胞^[46, 54]、干细胞和癌细胞^[55-56]。利用不同细胞来源的细胞膜所具有的特性及良好的生物相容性,将其与外泌体相结合有望成为一种新型纳米药物递送系统。

如表 2 和图 4 所示,血小板膜是嵌有糖蛋白整合素的脂质双分子层。它们具有膜结合分子,如 GPIIb/IIIa, CD62P, 免疫调节蛋白, CD47 和 CD55;它们还具有跨膜蛋白 GPIIb, GPIV, GPVI 和 GPIX^[57]。与血小板膜结合后,间充质干细胞来源的外泌体被内皮细胞、心肌细胞的摄取显著增加,而其被单核巨噬细胞系统的摄取下降。同时人造的外泌体显示出与受损血管内皮更强的结合力,提高了对缺血心肌的靶向能力^[53]。Li 等^[44]使用血小板膜修饰间充质干细胞来源的外泌体,使其靶向结合缺血心脏损伤的内皮细胞,并且增强了外泌体在心肌梗死区域的促血管生成能力。自 2015 年张连方教授及其同事首次将血小板膜作为纳米生物涂层以来^[53],生物膜纳米涂层技术已取得了许多进展,但该领域的研究仍处于起步阶段,在这些纳米粒子从实验室到临床阶段过渡之前,还需要克服几个挑战。与生物膜涂层纳米颗粒相关的主要挑战是:制造过程

的复杂性和可重复性问题;不同类型生物膜涂层纳米颗粒疗效的异质性;这些物理和化学融合的细胞膜的稳定性也存在问题。然而,到目前为止所进行的工作表明,生物膜涂层纳米颗粒在提供新兴的新型治疗和诊断模式以及革新纳米医学来治疗无数重要的人类疾病方面具有巨大的前景。

表 2 | 生物膜涂层 / 融合相关研究汇总

第一作者	发表年份	生物膜类型	外泌体来源	动物模型	治疗效果
LI ^[44]	2022	血小板膜	间充质干细胞	小鼠缺血再灌注损伤模型	靶向 免疫调节
HU ^[29]	2021	血小板膜	间充质干细胞	小鼠心肌梗死模型	靶向 免疫逃逸 细胞摄取 ↑ 免疫调节
LI ^[45]	2021	血小板膜	间充质干细胞	小鼠缺血再灌注损伤模型	靶向 血管生成 ↑
ZHANG ^[46]	2020	单核细胞膜	间充质干细胞	小鼠缺血再灌注损伤模型	靶向 血管生成 ↑ 免疫调节

表注: ↑ 表示增加

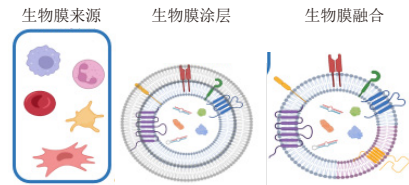


图 4 | 来源于血小板等细胞的生物膜涂层 / 融合外泌体

2.1.3 磁力辅助 无论是外泌体表面修饰心脏靶向肽或者融合 / 涂层生物膜,目前的活体实验大多通过小鼠尾静脉注射的方式进行治疗,而研究发现这种方式使得人造的外泌体易于在肝脏、脾脏、肺脏中非选择性积累,或在外周血中被单核巨噬细胞系统清除,这将会造成治疗效果不佳,甚至对无关器官造成毒性及外泌体的浪费。将磁力物质如纳米氧化铁与外泌体相结合,通过在体外以磁力制导的方式使改造的外泌体靶向目标位置,可以实现产品的高靶向率和滞留率^[59-60],见表 3。LEE 等^[58]将氧化铁纳米颗粒 (iron oxide magnetic nanoparticles, IONPs) 内化到间充质干细胞中,通过过滤膜细胞连续挤出技术制备了外泌体大小的含 IONP 纳米囊泡 (IONP Nano Vesicles, IONP NVs),其内包含的活性蛋白及 RNA 等成分与间充质干细胞分泌的天然外泌体相似且较后者含量更多,同样的具有外泌体特征的表面标志物;在体外他们发现,与间充质干细胞相似,IONP NVs 对心脏成纤维细胞、心肌细胞、内皮细胞和巨噬细胞表现出抗凋亡、抗纤维化、抗炎和促血管生成作用。

表 3 | 磁力辅助外泌体表面修饰治疗心肌梗死相关研究汇总

第一作者	发表年份	外泌体来源	辅助手段	动物模型	注入方式	治疗效果
LEE ^[58]	2020	间充质干细胞	氧化铁纳米颗粒	小鼠心肌梗死	心肌内注射	梗死区滞留 ↑ 细胞凋亡 ↓ 炎症 ↓ 梗死面积 ↓ 血管生成 ↑ 心脏功能 ↑
LIU ^[59]	2020	循环中 CD63 ⁺ 外泌体	二氧化硅、氧化铁纳米颗粒	小鼠尾静脉注射	尾静脉注射	收集、靶向运输外泌体 心功能 ↑

表注: ↑ 表示增加; ↓ 表示减少

在大鼠心肌梗死模型中,通过在心肌梗死区心肌内注射 IONP NVs,磁引导 24 h 后,IONP NVs 在损伤部位的保留显著增强并通过抗凋亡、抗炎、血管生成和抗纤维化促进心脏修复。不同于 LEE 的团队将纳米氧化铁内化到外泌体内部的策略,LIU 等^[59]设计并制造了一种由氧化铁核和二氧化硅壳组成的纳米颗粒,并在其表面结合了能与外泌体特异性结合的抗 CD63 抗体以及受损伤心肌细胞特异性结合的抗 MLC 抗体。这一磁性纳米颗粒在静脉注射后捕获外周血中 CD63 阳性外泌体并在磁场的引导下运往心肌梗死区,然后在酸性环境中释放外泌体从而达到心肌梗死模型中梗死面积的减小以及左心室射血分数和血管生成的改善。利用磁场的磁力制导作用可以方便、高效地将活性成分靶向递送至目的区域,避免了对外泌体进行

繁琐复杂的改性,有效地延长了外泌体的循环和滞留时间,见图 5。未来在对外泌体的表征及在人体内的作用机制有了更透彻的理解后,磁力辅助将会是一种重要的设计方向,但同时磁力物质会不会在体内造成不必要的扩散从而导致一些不良的后果需要后续的深入研究来解答。

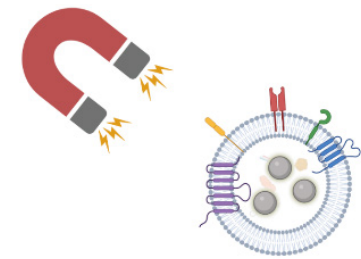


图 5 | 磁力辅助制导外泌体归巢

2.2 全人造外泌体 外泌体携带多种复杂的配体和受体,包括疾病相关蛋白,并在物理和病理过程中发挥多方面的作用。然而,其潜在机制远未完全了解,这可能会带来潜在的安全问题,从而阻碍外泌体向临床的转化。作为获得天然外泌体优势特征同时规避相当复杂性和潜在安全问题的初步解决方案,研究人员综合设计了模拟外泌体的材料。从概念上讲,完全人造的类外泌体纳米颗粒是指受天然外泌体启发而装饰有功能性膜蛋白的合成脂质双分子层,这些纳米囊泡是在严格控制的实验室条件下由特征良好的生物分子 (即蛋白质和脂质) 制备的,因此具有更高的药理学可接受性^[67]。合成构建模拟外泌体的仿生材料的前提是,并非天然外泌体中的所有成分对于外泌体的正常功能和递送特性都是必不可少的。根据特定的治疗目的,仅将来自天然外泌体的关键成分掺入人工纳米颗粒中可以赋予它们强大的生物学功能和有效的细胞内递送效率,但不像它们的生物学对应物那么复杂。

人造外泌体样纳米颗粒通常通过两个步骤构建:模仿天然外泌体组装脂质双层,以及用功能性膜蛋白对脂质表面进行功能化。特别是,目前大多数人工外泌体样纳米颗粒是脂质体和脂质双层伪装的纳米颗粒,其膜组成与天然外泌体相似。从结构的角度来看,脂质体与天然外泌体共享球形脂质双层结构,以及可调节的直径和脂质组成,因此可作为仿生外泌体类纳米颗粒合成组装的理想原始结构。除了特定的脂质外,外泌体的许多有益特性源于其表面生物活性蛋白的表达。

文章列举了以生物膜作为纳米颗粒表面涂层的人造外泌体在心肌梗死治疗中的应用。这类产品的设计思路大多以膜-壳-核的类细胞结构为基础,见表 4 和图 6,再根据具体需要进行相应地改造修饰。如前所述,选择生物膜作为人造外泌体的表面涂层使其具有良好的生物相容性并且生物膜保留有母细胞所具有的功能性结构,使人造外泌体得到相应的功能继承;而生物膜所具有的天然磷脂双分子层可以相对容易地通过如化学点击、共价结合等方式进行表面改性,使其具有更为丰富的特性。细胞骨架在细胞和有机体水平的许多基本过程中发挥着重要作用,包括细胞迁移和运动、细胞分裂以及细胞和组织结构的建立和维持^[68]。通过使用具有一定刚性并且能够控制内容物的材料如介孔二氧化硅、以聚乳酸-羟基乙酸共聚物为代表的阳离子高分子材料等来模拟细胞骨架的结构,在维持仿生外泌体形态结构、控制治疗性内容物的释放、维持生物膜的稳定性上具有一定的价值。这些人造外泌体由于具有类似于天然外泌体的粒径,可以减少其在肝脏、脾脏、肺脏中的滞留,良好的循环稳定性与较长的半衰期并且优异的生物相容性使其更容易被细胞摄取。以血小板膜为代表的生物膜具有靶向心肌梗死区域的作用。因此研究人员选择静脉注射这一相较于心肌内注射、冠脉内注射损伤更小的给药方式,发现在小鼠心肌梗死模型或心肌梗死缺血再灌注模型中这些人造外泌体可以很好地实现免疫逃逸、靶向受损心肌、治疗心肌梗死的预期功能。

通过静脉注射给药虽然能提高在心肌梗死区域的药物浓度,但是药物在体内的各器官分布实验显示其在肝脏的富集是最多的^[29],尽管生物毒性实验未发现这些药物对于肝脏的毒性,但是非目的器官的富集会造成药物的浪费,因此如何在未来的研究中进一步减少人造外泌体在除心脏外其他器官中的聚集提高人造外泌体的治疗效率是一个亟待解决的问题。同样的,全人造的仿生外泌体与生物膜融合的方式改造外泌体的手段同样存在如生物材料的来源、获取与存储与人工材料相比成本较高,且需要伦理学上的解释等问题。

表 4 | 全人造仿生外泌体治疗心肌梗死相关研究汇总

第一作者	发表年份	膜	壳	核	动物模型	治疗效果
ZHANG ^[60]	2022	血小板膜	PLGA	缺氧干细胞分泌因子	小鼠心肌梗死	靶向半衰期 ↑ 血管生成 ↑
XU ^[63]	2021	血小板膜	PLGA	无	小鼠心肌梗死	靶向定位 心肌梗死区
ZHANG ^[65]	2020	血小板膜	PLGA	缺氧干细胞分泌因子	小鼠心肌梗死	靶向半衰期 ↑ 血管生成 ↑
SU ^[66]	2019	血小板膜	PLGA	细胞因子	小鼠心肌梗死	靶向细胞增殖 ↑ 血管生成 ↑
CHEN ^[61]	2022	中性粒细胞膜	无	无	小鼠心肌梗死	靶向炎症反应 ↓ 血管生成 ↑
BAO ^[62]	2022	中性粒细胞凋亡小体膜	介孔硅	抗炎药物	小鼠心肌梗死	靶向炎症反应 ↓ 免疫调节
XUE ^[64]	2021	巨噬细胞膜	PEG-PLA	miR199a-3p	小鼠心肌梗死	靶向抑制凋亡 促增殖 抑制纤维化 抗炎
ZHANG ^[65]	2020	干细胞膜	PLGA	缺氧干细胞分泌因子	小鼠心肌梗死	靶向血管生成 ↑
YAO ^[55]	2020	干细胞膜	介孔硅	miR-21	小鼠心肌梗死	靶向免疫逃逸 凋亡 ↓ 细胞增殖 ↑

表注：PLGA 聚乳酸-羟基乙酸共聚物；PEG-PLA 聚乙二醇聚乳酸；↑表示增加；↓表示减少

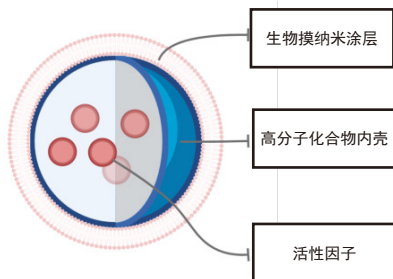


图 6 | 以“膜-壳-核”仿生结构设计制造的全人造外泌体

2.3 人造外泌体的生物安全性评价 不论是天然来源的外泌体还是人造外泌体，由于其本身是细胞来源的具有活性，可以在生物体内自行降解且具有低免疫原性的纳米级囊泡，一般不会引发免疫或炎症反应，也正是这些特性使得外泌体在改善化学药物生物相容性方面优于其他载体^[70]。脂质体、聚合物纳米颗粒和无机纳米颗粒等合成纳米载体在生物分布和生物利用度方面无法与外泌体相比^[71-72]。外泌体是天然产生的，在体内半衰期更长，可以转移内源性生物分子，与脂质体和基于病毒的药物递送系统相比，外泌体被选为感兴趣和潜在的候选者^[73]。无论是基于天然外泌体的改造还是模拟外泌体的仿生均保留了外泌体良好的生物活性及生物相容性。不论是在体外细胞毒性、活性实验，还是在体内实验中对实验动物肝脏、肾脏以及肺脏等重要器官中蓄积以及功能指标的研究发现，对外泌体的生物纳米改造几乎不会造成严重的生物安全性危害，但是对于这些生物制品在未来的生物安全性评价仍需多中心、长期的临床前及临床研究。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 在以往的研究中，人们主要着重于干细胞来源的外泌体在心肌梗死后心脏修复与治疗的研究，但随着研究的深入，人们发现天然来源的外泌体存在一系列的短板以及临床应用的困难，于是寻找更加具备生产效能以及针对心肌梗死的个性化治疗方案成为了亟需解决的问题。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 文章对目前心肌梗死治疗中人造

外泌体的不同解决方案的研究进行归纳，并将这些前沿研究按照工程化的程度分为半工程化改造外泌体和全工程化仿生外泌体来总结评述。目前尚无对于这类人造的外泌体应用于心肌梗死治疗的综述类文章发表。

3.3 综述的局限性 尽管外泌体相关生物医学应用发展迅速，但仍有一些障碍限制其临床应用。首先，二维培养技术仍然是低产量外泌体生产的常用方法，外泌体的分泌非常有限，无法满足临床需求。为了增加外泌体产量，不同培养条件（如缺氧、高糖、高温、辐射和氧化应激）已被应用于亲本细胞培养。此外，还在研究三维培养技术和生物反应器，以实现外泌体的大规模生产。这些技术为开发节省时间和具有成本效益的创新外泌体生产开辟了新途径，将鼓励基于外泌体的纳米载体在临床应用中取得成果。其次，由于生物流体的复杂性，目前还缺乏一种经济、高效的外泌体纯化分离方法。分离外泌体最常用的方法是超速离心，由此产生的产物含有许多杂质（如聚集体和脂蛋白），将干扰外泌体的下游利用。因此，开发更加实用、可靠的分离技术以提高外泌体纯度势在必行。第三，尽管已开发多种策略来提高外泌体性能，但人造外泌体的成功临床实施依赖于建立具有稳定性、方便性、可控性和通用性的工程化方法的严格标准。

3.4 综述的重要意义 该综述着眼于人造外泌体在心肌梗死治疗中的前沿方案，对人造外泌体在心肌梗死治疗中的不同设计制造方案进行分类总结，一方面为未来在这一领域的进一步研究提供指示性的内容，另一方面揭示了纳米医学在心肌梗死治疗中的潜力。

3.5 课题专家组对未来的建议 仿生纳米载体是纳米医学中用于改善健康的新一代药物递送系统。纳米生物技术的进步为人造外泌体的发展提供了途径，有望加速纳米医学应用的临床转化。目前，天然外泌体仍处于初步的临床试验阶段，而人造外泌体的临床应用也为时过早，主要的挑战包括制备方案、表征和生物相容性等问题。人造外泌体因其具备规模化生产而具有商业优势。未来，人们将在生物技术、纳米技术、化学工程和制药工业的多学科努力推动下，开发出更多新颖的、多功能的人造外泌体，以改善医疗保健，研究者们对人造外泌体在个性化纳米医学中的潜力充满信心。

作者贡献：余云生构思并审校。刘瀚峰收集资料并撰写论文。王晶晶协助修改论文。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)；出版前经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- THOMAS H, DIAMOND J, VIECO A, et al. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: the Path to Prevention and Control. Glob Heart. 2018;13(3):143-163.
- 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6):25.
- JAMES SL, ABATE D, ABATE KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789-1858.
- ONG SB, HERNANDEZ-RESENDIZ S, CRESPO-AVILAN GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. Pharmacol Ther. 2018;186:73-87.
- FRANGOGIANNIS NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. Circ Res. 2012;110(1):159-173.
- GUO R, MORIMATSU M, FENG T, et al. Stem cell-derived cell sheet transplantation for heart tissue repair in myocardial infarction. Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):19.
- HONG KU, LI QH, GUO Y, et al. A highly sensitive and accurate method to quantify absolute numbers of c-kit+ cardiac stem cells following transplantation in mice. Basic Res Cardiol. 2013;108(3):346.
- DUELEN R, SAMPAOLESI M. Stem cell technology in cardiac regeneration: a pluripotent stem cell promise. EBioMedicine. 2017;16:30-40.
- STREMERSCHE S, DE SMEDT SC, RAEMDONCK K. Therapeutic and diagnostic applications of extracellular vesicles. J Control Release. 2016;244(Pt B):167-183.

- [10] WANG X, ZHU Y, WU C, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes carry microRNA-671 to alleviate myocardial infarction through inactivating the TGFBR2/Smad2 axis. *Inflammation*. 2021;44(5):1815-1830.
- [11] CHEN L, WANG Y, PAN Y, et al. Cardiac progenitor-derived exosomes protect ischemic myocardium from acute ischemia/reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;431(3):566-571.
- [12] HUANG P, WANG L, LI Q, et al. Atorvastatin enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells-derived exosomes in acute myocardial infarction via up-regulating long non-coding RNA H19. *Cardiovasc Res*. 2020;116(2):353-367.
- [13] ARSLAN F, LAI RC, SMEETS MB, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*. 2013;10(3):301-312.
- [14] GAO L, WANG L, WEI Y, et al. Exosomes secreted by hiPSC-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. *Sci Transl Med*. 2020;12(561):eaay1318.
- [15] HUANG P, WANG L, LI Q, et al. Combinatorial treatment of acute myocardial infarction using stem cells and their derived exosomes resulted in improved heart performance. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):300.
- [16] KOOIJMANS SA, ALEZA CG, ROFFLER SR, et al. Display of GPI-anchored anti-EGFR nanobodies on extracellular vesicles promotes tumour cell targeting. *J Extracell Vesicles*. 2016;5:31053.
- [17] NAKASE I, NOGUCHI K, AOKI A, et al. Arginine-rich cell-penetrating peptide-modified extracellular vesicles for active macropinocytosis induction and efficient intracellular delivery. *Sci Rep*. 2017;7(1):1991.
- [18] PENG Q, MU H. The potential of protein-nanomaterial interaction for advanced drug delivery. *J Control Release*. 2016;225:121-132.
- [19] JANG SC, GHO YS. Could bioengineered exosome-mimetic nanovesicles be an efficient strategy for the delivery of chemotherapeutics? *Nanomedicine (Lond)*. 2014;9(2):177-180.
- [20] JANG SC, KIM OY, YOON CM, et al. Bioinspired exosome-mimetic nanovesicles for targeted delivery of chemotherapeutics to malignant tumors. *ACS Nano*. 2013;7(9):7698-7710.
- [21] NASIRI KENARI A, KASTANIEGAARD K, GREENING DW, et al. Proteomic and post-translational modification profiling of exosome-mimetic nanovesicles compared to exosomes. *Proteomics*. 2019;19(8):e1800161.
- [22] LUNAVAT TR, JANG SC, NILSSON L, et al. RNAi delivery by exosome-mimetic nanovesicles: Implications for targeting c-Myc in cancer. *Biomaterials*. 2016;102:231-238.
- [23] YANG Z, XIE J, ZHU J, et al. Functional exosome-mimic for delivery of siRNA to cancer: in vitro and in vivo evaluation. *J Control Release*. 2016;243:160-171.
- [24] GAO J, DONG X, WANG Z. Generation, purification and engineering of extracellular vesicles and their biomedical applications. *Methods*. 2020;177:114-125.
- [25] MENG W, HE C, HAO Y, et al. Prospects and challenges of extracellular vesicle-based drug delivery system: considering cell source. *Drug Deliv*. 2020;27(1):585-598.
- [26] LIU Y, WANG Y, LV Q, et al. Exosomes: from garbage bins to translational medicine. *Int J Pharm*. 2020;583:119333.
- [27] ZHUANG X, XIANG X, GRIZZLE W, et al. Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain. *Mol Ther*. 2011;19(10):1769-1779.
- [28] LEE Y, EL ANDALOUSSI S, WOOD MJ. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum Mol Genet*. 2012;21(R1):R125-R134.
- [29] HU S, WANG X, LI Z, et al. Platelet membrane and stem cell exosome hybrid enhances cellular uptake and targeting to heart injury. *Nano Today*. 2021;39:101210.
- [30] XU X, LIANG Y, LI X, et al. Exosome-mediated delivery of kartogenin for chondrogenesis of synovial fluid-derived mesenchymal stem cells and cartilage regeneration. *Biomaterials*. 2021;269:120539.
- [31] DUAN L, XU L, XU X, et al. Exosome-mediated delivery of gene vectors for gene therapy. *Nanoscale*. 2021;13(3):1387-1397.
- [32] WEI W, AO Q, WANG X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a promising biological tool in nanomedicine. *Front Pharmacol*. 2020;11:590470.
- [33] TSIAFALIS D, O'DRISCOLL L. Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles for tissue engineering and regenerative medicine applications. *Cells*. 2020;9(4):991.
- [34] MAN K, BRUNET M Y, JONES M C, et al. Engineered extracellular vesicles: tailored-made nanomaterials for medical applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2020;10(9):1838.
- [35] MENTKOWSKI KI, TARVIRZIZADEH T, MANZANERO CA, et al. Surface engineering enhances the therapeutic potential of extracellular vesicles following acute myocardial infarction. *BioRxiv*. 2022. doi: /10.1101/2022.01.31.478512.
- [36] MENTKOWSKI KI, LANG JK. Exosomes engineered to express a cardiomyocyte binding peptide demonstrate improved cardiac retention in vivo. *Sci Rep*. 2019;9(1):10041.
- [37] VANDERGRIFFA, HUANG K, SHEN D, et al. Targeting regenerative exosomes to myocardial infarction using cardiac homing peptide. *Theranostics*. 2018;8(7):1869-1878.
- [38] CIULLO A, BIEMMI V, MILANO G, et al. Exosomal expression of CXCR4 targets cardioprotective vesicles to myocardial infarction and improves outcome after systemic administration. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):468.
- [39] WANG X, CHEN Y, ZHAO Z, et al. Engineered exosomes with ischemic myocardium-targeting peptide for targeted therapy in myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e008737.
- [40] KANKI S, JAALOUK DE, LEE S, et al. Identification of targeting peptides for ischemic myocardium by in vivo phage display. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(5):841-848.
- [41] ANTES J, MIDDLETON RC, LUTHER KM, et al. Targeting extracellular vesicles to injured tissue using membrane cloaking and surface display. *J Nanobiotechnology*. 2018;16(1):61.
- [42] KIM H, YUN N, MUN D, et al. Cardiac-specific delivery by cardiac tissue-targeting peptide-expressing exosomes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;499(4):803-808.
- [43] ZHU LP, TIAN T, WANG JY, et al. Hypoxia-elicited mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitates cardiac repair through miR-125b-mediated prevention of cell death in myocardial infarction. *Theranostics*. 2018;8(22):6163-6177.
- [44] LI Q, HUANG Z, WANG Q, et al. Targeted immunomodulation therapy for cardiac repair by platelet membrane engineering extracellular vesicles via hitching peripheral monocytes. *Biomaterials*. 2022;284:121529.
- [45] LI Q, SONG Y, WANG Q, et al. Engineering extracellular vesicles with platelet membranes fusion enhanced targeted therapeutic angiogenesis in a mouse model of myocardial ischemia reperfusion. *Theranostics*. 2021;11(8):3916-3931.
- [46] ZHANG N, SONG Y, HUANG Z, et al. Monocyte mimics improve mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle homing in a mouse MI/RI model. *Biomaterials*. 2020;255:120168.
- [47] FANG R H, KROLL A V, GAO W, et al. Cell membrane coating nanotechnology. *Adv Mater*. 2018;30(23):e1706759.
- [48] SUN J, MUZ B, ALHALLAK K, et al. Targeting CD47 as a Novel Immunotherapy for Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):305.
- [49] BARKAL AA, BREWER RE, MARKOVIC M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy. *Nature*. 2019;572(7769):392-396.
- [50] FANG RH, JIANG Y, FANG JC, et al. Cell membrane-derived nanomaterials for biomedical applications. *Biomaterials*. 2017;128:69-83.
- [51] LI H, JIN K, LUO M, et al. Size dependency of circulation and biodistribution of biomimetic nanoparticles: red blood cell membrane-coated nanoparticles. *Cells*. 2019;8(8):881.
- [52] BEN-AKIVA E, MEYER RA, YU H, et al. Biomimetic anisotropic polymeric nanoparticles coated with red blood cell membranes for enhanced circulation and toxin removal. *Sci Adv*. 2020;6(16):eaay9035.
- [53] HU CM, FANG RH, WANG KC, et al. Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking. *Nature*. 2015;526(7571):118-121.
- [54] WANG D, WANG S, ZHOU Z, et al. White blood cell membrane-coated nanoparticles: recent development and medical applications. *Adv Health Mater*. 2022;11(7):e2101349.
- [55] YAO C, WU W, TANG H, et al. Self-assembly of stem cell membrane-camouflaged nanocomplex for microRNA-mediated repair of myocardial infarction injury. *Biomaterials*. 2020;257:120256.
- [56] FANG RH, HU CM, LUK BT, et al. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery. *Nano Lett*. 2014;14(4):2181-2188.
- [57] MODERY-PAWLOWSKI CL, KUO HH, BALDWIN WM, et al. A platelet-inspired paradigm for nanomedicine targeted to multiple diseases. *Nanomedicine (Lond)*. 2013;8(10):1709-1727.
- [58] LEE JR, PARK BW, KIM J, et al. Nanovesicles derived from iron oxide nanoparticles-incorporated mesenchymal stem cells for cardiac repair. *Sci Adv*. 2020;6(18):eaaz0952.
- [59] LIU S, CHEN X, BAO L, et al. Treatment of infarcted heart tissue via the capture and local delivery of circulating exosomes through antibody-conjugated magnetic nanoparticles. *Nat Biomed Eng*. 2020;4(11):1063-1075.
- [60] ZHANG X, ZHANG Y, ZHANG R, et al. Biomimetic design of artificial hybrid nanocells for boosted vascular regeneration in ischemic tissues. *Adv Mater*. 2022;34(14):e2110352.
- [61] CHEN J, SONG Y, WANG Q, et al. Targeted neutrophil-mimetic liposomes promote cardiac repair by adsorbing proinflammatory cytokines and regulating the immune microenvironment. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):218.
- [62] BAO L, DOU G, TIAN R, et al. Engineered neutrophil apoptotic bodies ameliorate myocardial infarction by promoting macrophage efferocytosis and inflammation resolution. *Bioact Mater*. 2022;9:183-197.
- [63] XU L, CHEN Y, JIN Q, et al. Biomimetic PLGA microbubbles coated with platelet membranes for early detection of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Mol Pharm*. 2021;18(8):2974-2985.
- [64] XUE Y, ZENG G, CHENG J, et al. Engineered macrophage membrane-enveloped nanomedicine for ameliorating myocardial infarction in a mouse model. *Bioeng Transl Med*. 2021;6(2):e10197.
- [65] ZHANG R, LUO W, ZHANG Y, et al. Particle-based artificial three-dimensional stem cell spheroids for revascularization of ischemic diseases. *Sci Adv*. 2020;6(19):eaaz8011.
- [66] SU T, HUANG K, MA H, et al. Platelet-inspired nanocells for targeted heart repair after ischemia/reperfusion injury. *Adv Funct Mater*. 2019;29(4):1803567.
- [67] KOOIJMANS SA, VADER P, VAN DOMMELEN SM, et al. Exosome mimetics: a novel class of drug delivery systems. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1525-1541.
- [68] ZANINETTI C, SACHS L, PALANKAR R. Role of platelet cytoskeleton in platelet biomechanics: current and emerging methodologies and their potential relevance for the investigation of inherited platelet disorders. *Hamostaseologie*. 2020;40(3):337-347.
- [69] GAO J, SONG Y, WANG Q, et al. Precisely co-delivery of protein and ROS scavenger with plateosomes for enhanced endothelial barrier preservation against myocardial ischemia reperfusion injury. *Chem Eng J*. 2022;44(2):446.
- [70] WANG J, DONG Y, LI Y, et al. Designer exosomes for active targeted chemophotothermal synergistic tumor therapy. *Adv Funct Mater*. 2018;28(18):1707360.
- [71] BUNGULAWA EJ, WANG W, YIN T, et al. Recent advancements in the use of exosomes as drug delivery systems. *J Nanobiotechnology*. 2018;16(1):81.
- [72] ARYANI A, DENECKE B. Exosomes as a nanodelivery system: a key to the future of neuromedicine? *Mol Neurobiol*. 2016;53(2):818-834.
- [73] MURALIDHARAN-CHARI V, CLANCY JW, SEDGWICK A, et al. Microvesicles: mediators of extracellular communication during cancer progression. *J Cell Sci*. 2010;123(Pt 10):1603-1611.

(责任编辑: WJ, ZN, QY, ZM)