

• 综 述 •

PLT-NPs 复合体在相关疾病治疗中的应用及研究现状*

刘欣悦¹,郭兆培²,孙平杰²,李浩成³,夏 薇¹综述,曲林琳^{3△} 审校

1. 北华大学医学技术学院,吉林吉林 132013;2. 长春应用化学研究所,吉林长春 130022;
3. 吉林大学第一医院检验科,吉林长春 130031

摘 要:血小板在体外易激活,导致其质控困难,而纳米颗粒则具有小尺寸、高表面积比、生物相容性及可修饰等特点,可通过包封血小板或多重修饰来抑制血小板聚集,从而为临床血小板检测提供稳定的质控品。该文阐述了血小板-纳米颗粒复合体两种存在形式的特性、合成原理及其在医学领域的应用,研讨了血小板-纳米颗粒复合体的制备方法并详细介绍其在癌症治疗、伤口愈合及免疫性疾病等领域的应用,并挖掘了血小板-纳米颗粒复合体与外泌体-纳米颗粒复合体间的潜在关系。此外,该文还对纳米颗粒在血小板质控中未来研究方向作出展望,强调了纳米颗粒的浓度、尺寸和表面修饰对血小板聚集的影响,为开发稳定可控的血小板质控品提供了理论基础。

关键词: 纳米颗粒; 富血小板血浆; 血小板聚集
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.20.017 **中图法分类号:**R329.2
文章编号:1673-4130(2025)20-2524-09 **文献标志码:**A

Application of platelet-nanoparticle complexes in the treatment of related diseases and current research status*

LIU Xinyue¹,GUO Zhaopei²,SUN Pingjie²,LI Haocheng³,XIA Wei¹,QU Linlin^{3△}

1. School of Medical Technology,Beihua University,Jilin,Jilin 132013,China;2.Changchun Institute of Applied Chemistry Academia of Sciences,Changchun,Jilin 130022,China;
3. Department of Clinical Laboratory,the First Hospital of Jilin University, Changchun,Jilin 130031,China

Abstract: In vitro,platelets are readily activated,which complicates the process of quality control. In contrast,nanoparticles possess distinct advantages due to their small size,high surface area ratio,biocompatibility,and modifiability. These properties enable them to inhibit platelet aggregation through encapsulation or multi-modification,thereby ensuring the stability of quality control products for clinical platelet assays. This paper delineates the properties of the two existent forms of platelet-nanoparticle complexes,their synthesis principles,and their applications in the medical field. The text goes on to examine the preparation methods of some platelet-nanoparticle complexes and their applications in the fields of cancer therapy,wound healing,and immune disorders. It also explores the potential relationship between platelet-nanoparticle complexes and exosome-nanoparticle complexes. Additionally,the future research directions of nanoparticles in platelet plasminogenics are discussed in this paper,emphasizing the effects of nanoparticle concentration,size,and surface modification on platelet aggregation. This provides a theoretical basis for the development of stable and controllable platelet plasminogenics.

Key words: nanoparticles; platelet-rich plasma; platelet aggregation

血小板(PLT)源于骨髓中的巨核细胞,在血液循环中释放^[1],在外周血中含量丰富,正常计数(100~300)×10⁹/L^[2],PLT 的主要功能是保持止、凝血功能正常^[3],其数量与功能间的稳定对维持出血止血间的平衡至关重要。临床上,PLT 数量由血常规报告体现,PLT 功能在 PLT 聚集及黏附能力的测定中体现,

PLT 数量及功能的测定结果为血栓性疾病、心脑血管疾病及肿瘤的治疗提供了应用价值。
检测结果是疾病诊断与治疗的重要依据,其中,PLT 的质控问题至关重要。为保证检测结果准确性,PLT 质控是必需品。在此情况下,寻找临床上使 PLT 保持稳定状态并可控的质控物质是必要且有意

* 基金项目:吉林大学第一医院与中国科学院长春应用化学研究所医学——高分子联合实验室交叉课题项目(2022YYGFZJC001)。
△ 通信作者,E-mail:qull@qq.com。

义的。本文基于纳米递药系统研究的启发,综述了纳米颗粒(NPs)的种类以及 NPs 与 PLT 间的相互作用关系,为早日发现并创造出稳定可控的 PLT 质控品提供理论基础。

NPs 是指在三维空间内至少有一个维度处于纳米尺寸(1~100 nm)之间或由它们作为基本单元而成的材料^[4]。近年来纳米材料成为各国研究的热点方向之一,NPs 的研究以及纳米器件的应用与开发逐步成熟,纳米医学的出现也为医学领域提供了新的工具与发展方向^[5]。NPs 有多种材质,包括脂质、蛋白质、金属、无机物、有机聚合物等,NPs 体积小,有多方面研究将 NPs 与血液中同样体积较小的 PLT 联系起来构成 PLT-NPs 复合体,复合体有两种形态:(1)NPs 包封 PLT;(2)PLT 膜仿生 NPs。二者目的不同,结构也不同。

1 PLT 体外稳定性研究

PLT 离开人体,受温度、时间、离心力等多因素影响,在体外储存时易发生变化。现阶段 PLT 质控仅局限于数量形态方向,而对 PLT 体外功能状态变化尚未作出要求。有研究团队对 PLT 保存过程中代谢指标及体外特性的变化进行了系统监测,检测结果表明,随时间增加,PLT 活化增强,PLT 表面 P-选择素(CD62P)表达呈上升趋势,PLT 形态也逐渐发生变化,如“伸出伪足”、致使 PLT 破坏、变形 PLT 增多等^[6]。有文献报道在有关体外 PLT 激活机制中发现,体外储存 20 min 后,CD62P 水平较最初离体测定水平升高,在加入 P2Y₁₂ 及 P2Y₁ 受体阻滞剂后,CD62P 较体外储存 20 min 组呈现下降趋势,该研究亦表明 PLT 易受 ADP 诱导激活^[7-8]。胡晓蕾等^[9]在 PLT 检验前质量控制相关参数一文中监测 PLT 活化相关参数,包括平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)和 CD62P。监测结果表明,室温环境下,1 h 较 0.5 h 相比,CD62P 上升了 135.41%,MPV 与 PDW 也呈现不同程度的升高,二者作为间接反映 PLT 活化的参数,皆证明,血样离体后,PLT 发生不同程度的活化,导致 PLT 功能的检测结果发生变化。

2 纳米颗粒包封 PLT 的特性、原理及应用

2.1 纳米颗粒包封 PLT 的特性 当血管受到损坏时,内皮基质暴露并释放血管活性物质,包括 PLT 活化因子,激活处于静息状态的 PLT,PLT 活化后表面表达大量 CD62P,一项与抗肿瘤药物研发有关的研究项目指出 PLT 聚集体能够协助循环肿瘤细胞逃避免疫监视,现有实验表明通过抑制活化 PLT 表面 CD62P 受体以抑制 PLT 聚集与转移,进而抑制肿瘤发展^[10-13]。PSN 肽(一种 P-选择素靶向肽)强烈地靶向结合 CD62P,经 PSN 肽修饰的 NPs,可以靶向结合至 PLT 表面^[14]。该团队通过在 NPs 内部搭载抗 PLT 剂替格瑞洛,药物释放后可抑制局部 PLT 聚集与转移。有研究表明,由 PSN 肽修饰的搭载替格瑞

洛的岩藻依聚糖 NPs 可使 PLT 聚集减少约 78.00%,也降低了 PLT 对 4T1 细胞的黏附^[15]。通过在 NPs 上构建特异靶向 PLT 的配体,与 PLT 表面丰富的受体结合,释放抑制 PLT 聚集物质的一系列反应,最终抑制 PLT 聚集。

利用 PLT 参与癌症的发生发展这一特点,通过 NPs 搭载药物由配体靶向 PLT 抑制 PLT 聚集的方法在相关癌症的治疗中已有应用,但 NPs 包封 PLT 的制备技术尚不成熟,临床上未发现大量推广的方法。随着研究不断推进,发现单一的 NPs 进入体内后,迅速地被免疫系统识别、清除。生物膜表面存在许多自身受体,可以对 NPs 进行“伪装”^[16-17]。

2.2 纳米颗粒包封 PLT 合成原理 根据 NPs 包封技术实现 NPs 包封 PLT,NPs 包封技术目前常用于递药系统中药物的装载,最常用的包括脂基 NPs(脂质体、脂质纳米粒等)^[5]与聚合物纳米载体^[18]。其中聚合物纳米载体具有生物可降解性、生物相容性、水溶性、贮存稳定等物理化学性质,也可人为地进行表面修饰,减少相关副作用,被认为是理想的包封材料^[19]。利用药物的亲水性、疏水性和正负电荷间作用等,通过将药物嵌入聚合物基质或封装于聚合物涂层内的储库中。同样地,PLT 表面存在负电荷,本文设想通过电荷间的相互作用,使 NPs 均匀的包覆在 PLT 外或在 PLT 表面形成保护膜,防止 PLT 异常所致的疾病中发生 PLT 过度活化或聚集所引起的血栓或血管堵塞等情况。

迄今为止,自组装 NPs 在化学、材料和生物科学以及医疗等各个领域都表现出了巨大的潜力^[20-21]。自组装是分子自发组织或聚集成稳定结构的过程。它由非共价相互作用力驱动,例如疏水作用、静电力结合、氢键等,制造自组装 NPs 的方法涉及将疏水聚合物改性形成两亲性聚合物并自发组装成具有壳-核结构和可控性质的 NPs^[22-23]。壳-核纳米结构在捕获疏水有效载荷(如蛋白质和荧光探针)方面表现出显著的效率。在一定距离内带有相反电荷的两个分子或聚合物间发生的静电自组装,已被应用于制备可生物降解的 NPs^[24]。最终,带相反电荷的聚电解质的混合物形成可逆性的静电链,物质间发生自发结合。静电作用下的自组装 NPs 的制备既方便,又避免了使用潜在有毒的共价交联剂,同时还保持了胶体颗粒的结构完整性^[25]。通过静电力结合形成的 NPs 可用于递送疏水性物质^[26]。氢键是氢受体和供体之间独特的偶极-偶极吸引力,氢键通常在液态水中形成,在维持物质稳定方面发挥着重要作用^[27-28]。氢键自组装已经在超分子聚合物和肽纤维领域得到了广泛的应用,可以进一步扩展到 NPs 的组装^[29-30]。

一些具有三维聚合物网络结构的物理或者化学交联的高分子材料,其具有高亲水性、良好的生物相容性及结构易于功能化的特征。材料的高孔隙率、高

比表面积、可降解性以及稳定的机械性能使其成为体内小分子物质递送和包封的理想载体材料^[31-32]。有研究构建了动态网络聚合物,并将 PLT 负载于其内部,实现了聚合物对 PLT 的包封。包封后的聚合物颗粒并未引起 PLT 的过度活化或聚集。实验结果证实,该支架可以实现 PLT 生物活性因子的缓释并加以保护。此外,结果还表明此支架可以增加 PLT 活性,促进体外细胞的增殖^[33-34]。

2.3 纳米颗粒包封 PLT 应用现状 透明质酸、壳聚糖、聚乙二醇等天然高分子水凝胶材料已被研究用于 PLT 的搭载。在皮肤再生相关的研究中,LI 等考虑到纳米材料能够增强组织再生性,将 PLT 锚定于具有多个动态共价键的纳米复合水凝胶网络中,从而增强其机械性能,提高 PLT 稳定性,并维持 PLT 的连续递送。该团队基于改性的透明质酸钠和纤维素纳米晶体,开发了透明质酸纳米复合水凝胶。在纳米复合水凝胶中,PLT 表面的氨基与水凝胶的醛基等可原位形成酰胺键、二硫键、亚胺键等化学键,这些化学键协同促进皮肤伤口的愈合^[35-38]。试验结果表明水凝胶对 PLT 具有良好的保护和缓释作用。在 QIAN 等^[33]有关糖尿病伤口愈合的研究中,构建了聚乙二醇/壳聚糖动态水凝胶支架,并将富血小板血浆 (PRP) 搭载其中,在激光扫描共聚焦显微镜下,搭载有 PRP 的水凝胶支架表现出与纯水凝胶相同的纤维结构。在后续的动物实验中,该支架未引起毒性生理反应,也未引起 PLT 过度聚集,反而保护了 PRP 及其衍生生物分子的活性。

水凝胶包封 PLT 后,表现出比纯水凝胶更高的孔隙率和更大的比表面积,推测这种改变是由于 PLT 的加入所致。曾有研究表明,在水凝胶冷冻干燥过程中,内部多孔结构的形成高度依赖于冰核的形成,PLT 中含有多种生物活性因子或纤维连接蛋白,这些分子溶于以水为介质的水凝胶过程中可能改变了液态水凝胶的结构分布,形成了较大的多孔结构可以充分地容纳 PLT^[39]。

ZHANG 等^[40]在兔软骨缺损模型的研究中,将 PRP 添加到 PLGA 支架中研究其对软骨缺损重建的影响,该团队通过双层法制备 PLGA 多孔支架,此支架具有不同的孔径用以装载 PRP。在所有实验组中,添加了 PRP/PLGA 的组表现出最佳的兔软骨修复效果,且新组织形成量最多。有研究表明,如果 PRP 与聚乳酸-软骨支架组合,则无需凝血酶对 PLT 进行外源性激活即可释放生长因子^[41]。此外,关于 PLGA 大小是否与 PLT 活化有关的研究表明,较小的 PLGA-PEG NPs(如 112 nm)存在引起 PLT 活化的趋势,而较大的 PLGA-PEG NPs(如 345 nm)则表现出延迟 PLT 聚集的趋势^[42]。在一般浓度下,不同尺寸的 PLGA-PEG NPs 对 PLT 聚集几乎没有影响。NPs 的尺寸既不影响 PLT 活化,也不抑制凝血酶等

激活剂引起的 PLT 聚集。

随着研究的不断推进,研究人员发现,NPs 的材料不仅会影响 PLT 的聚集与活化效果,其浓度和直径也会对 PLT 与其的作用程度产生影响。以聚乳酸-聚乙二醇(PLGA-PEG)为例,不同粒径和浓度的 NPs 与 PLT 的作用效果存在差异。探究差异性的实验结果显示:当 NPs 浓度大于 0.25 mg/mL 且尺寸大于 321 nm 时,会抑制 PLT 聚集。此外,NPs 与静息 PLT 共孵育时,未发现 PLT 活化特征。然而,加入激活剂 ADP 后,PLT 被激活,且与 NPs 共孵育后未发现对其活化的抑制作用。无论 PLGA-PEG 的尺寸和浓度如何变化,均不对 PLT 的活化产生影响^[43]。也有研究提示,当 NPs 处于血浆这一复杂环境中时,可能会被血清蛋白包被,从而形成“蛋白质冠”。这可能会改变 NPs 表面性质,促进它们与血液成分的相互作用,导致 PLT 反应异常或 NPs 清除途径的变化^[44]。

在另一项研究中,研究人员探究了体外条件下 PLGA 与 CS-PLGA 对 PLT 活化和聚集的影响^[45]。在此研究中,实验组加入浓度高达 500 $\mu\text{g/mL}$ 的 PLGA 或 CS-PLGA 孵育静息 PLT,证实其不会诱导 PLT 聚集。研究人员选择了浓度为 2 $\mu\text{g/mL}$ 的胶原,以及 0.01~100.00 $\mu\text{g/mL}$ 的 PLGA 和 CS-PLGA,以探究 NPs 对胶原诱导的 PLT 聚集的抑制能力。结果表明,浓度至少为 10 $\mu\text{g/mL}$ 的 PLGA 以及所有浓度的 CS-PLGA 均能显著抑制胶原蛋白诱导的 PLT 聚集。此外,NPs 对胶原诱导的 PLT 聚集的抑制作用呈浓度依赖性。研究人员用流式细胞术研究了 PLGA、CS-PLGA 对 PLT 表面受体表达的影响,包括 PLT 表面 CD62P 和 GP II b/III a 受体,前者支持 PLT 与白细胞的聚集,后者支持 PLT 间的聚集^[46]。胶原蛋白显著增加了两种受体的表达丰度,而测试的 NPs 均未显著增加这两种受体的丰度。这表明 NPs 并未引起 PLT 活化。PLGA 显著降低了胶原活化 PLT 中 CD62P 的表达丰度,但未显著降低胶原活化 PLT 中 GP II b/III a 的表达丰度。这可能是由于 NPs 介导的胶原结合减少和/或 PLT 之间接触减少所致。这些结果表明,NPs 并未引起 PLT 的活化。

上述实验均表明,在软骨再生等研究中,水凝胶和 PLGA 等材料包封 PLT 的技术已相对成熟。此外,这些研究还深入探讨了 NPs 的浓度对 PLT 活化与聚集的影响。这些结果表明,特定条件下,NPs 不会引起 PLT 的活化。高浓度的 NPs 无需依赖激动剂即可抑制 PLT 聚集,然而对于处于活化状态的 PLT,NPs 对其表面表达的受体的抑制程度相对较弱。

在一项与抑制 PLT 黏附相关的研究中,发现三肽类水凝胶因子可以在 PLT 表面选择性自组装。三肽类水凝胶因子可以通过配体-受体相互作用选择性地结合到 PLT 表面,引发 NPs 自组装和 PLT 表面周围的水凝胶化,将 PLT 包封。由于所有肽溶液的反

电势均为负值,PLT 周围的三肽类水凝胶薄层可使处理后 PLT 的反电势表现得更低,通过负电荷排斥防止 PLT 聚集^[47]。

在另一项研究中,研究人员通过在壳聚糖/大豆分离蛋白(CS-n)的表面接枝肝素,制备了一系列肝素化壳聚糖/大豆分离蛋白(HCS-n)膜^[48]。在体外血液相容性测试中,表面接枝的肝素改善了膜的血液相容性。由于 PLT 与带负电荷的肝素之间的静电排斥可降低 PLT 黏附,HCS-n 上黏附的 PLT 数量明显减少,黏附的 PLT 主要为球形,且呈分离状态,无伪足

形成,表明表面肝素化有利于降低 PLT 黏附,使黏附的 PLT 处于非活性状态。这种接枝肝素的改性减少 PLT 黏附,减少血栓形成和溶血^[49]。

在上述研究开展的同时也对 NPs 包封 PLT 的生物安全性进行了评定。评定内容包括是否存在生物毒性、诱发炎症、导致自身免疫及诱发血栓的形成等。研究人员通过构建动物模型,在动物实验中发现,与单独给予药物治疗相比,大部分 NPs 包封 PLT 并未存在或引发以上非生物安全性问题。结果见表 1。

表 1 NPs 包封 PLT 体外生物安全性测试结果

项目	疾病诊疗	特性	靶向性	生物安全性	细胞毒性	年份
Nap-FFGRGD	血栓	(1)抑制 PLT 聚集	良好	良好	未发现	2012 ^[47]
HCS-n	血栓	(1)减少 PLT 黏附	良好	良好	未发现	2015 ^[48]
PSN-PEG-SS-PTX4	TNBC/肺或肝转移	(1)抑制原发性三阴乳腺癌(TNBC)发展;(2)抑制 TNBC 肺转移	良好	良好	未发现	2019 ^[14]
CBPGCTS-SF@PRP	糖尿病伤口愈合	(1)保护 PLT;(2)促进血管生成	良好	良好	未发现	2020 ^[33]
AHA/DHA/oxi-CNC@ PRP	伤口愈合、组织再生	(1)保护 PLT;(2)持续释放生长因子、促进细胞增殖	良好	良好	未发现	2022 ^[37]
PSN-NP@TGL/CXB	TNBC	(1)下调肿瘤转移相关炎症因子;(2)抑制 PLT 聚集	良好	良好	未发现	2022 ^[15]

这一部分提示笔者可以在后续的研究中,通过选择方便修饰的纳米材料,来达到抑制 PLT 黏附或聚集的目的。PLT 作为表面呈现负电荷与疏水性质的细胞,也可以通过疏水作用或静电吸附等与纳米材料结合,无论是 NPs 的包封还是纳米材料在 PLT 表面进行自组装,都可以实现保护 PLT、抑制其聚集的效果。

NPs 作为小分子生物相容性物质,具有可降解性较高、孔隙率较大等特点,也拥有容纳小分子物质或生物活性分子的能力。上述研究证实,NPs 具有包封 PLT 的能力,其体内外生物安全性也得到多方面的证实。在血液这一复杂环境中,NPs 不影响 PLT 活化并在适宜的尺寸和浓度下,可抑制 PLT 的聚集。

3 PLT 膜仿生纳米颗粒的特性、原理及应用

3.1 PLT 膜仿生 NPs 的特性 近十年来,仿生递药系统一直由研究者们进行深层次地更新迭代。生物膜作为自体物质,包裹药物等“异物”物质,可以延长药物体内循环时间、防止药物被巨核细胞等吞噬,避免不良免疫反应的发生,影响药物疗效。仿生 NPs 通过细胞膜涂层纳米技术,提取细胞膜后,通过物理挤压法、超声法和微流控电穿孔等将提取的细胞膜覆盖在 NPs 表面^[50-51]。通过重复的微型挤出技术制作出的 NPs 和提取的细胞膜混合物进行包埋制成生物膜包裹的 NPs。仿生 NPs 多采用“自上而下”的构建方

式,具有经典的“核壳结构”,即细胞膜包裹 NPs,NPs 内部搭载药物或生物活性分子,这种复杂的核壳结构赋予 NPs 体内循环时间长、生物相容性、靶向高等优点。

血小板膜(PMN)表面存在多种膜糖蛋白,静息 PLT 内部细胞器储存各种蛋白质与生物活性因子,相互之间作用维持体内出血止血间平衡。除了参与止血与血栓的形成外,PLT 释放生长因子,调节炎症的发生发展、参与机体免疫防御、协助癌细胞的转移等。根据 PLT 广泛的生物功能,研究者们推测由 PMN 包裹的药物递送系统在疾病的诊疗中具有巨大的潜力,目前 PMN 仿生 NPs (PNPs)在心血管疾病的治疗研究中得到了高效的开展并发挥其作用^[52-53]。

3.2 血小板膜仿生纳米颗粒合成原理 薄膜挤压法借助挤压器通过纳米级聚碳酸酯多孔膜反复挤压,利用机械力使 NPs 与 PMN 相融合,该方法工艺简便,但难以大规模制备。

超声(US)增强 PMN 通透性,US 施加的机械压力通过中断脂质和蛋白质的运动和组织而显著影响 PMN 的形态和流动性。在 US 照射下,剪切力和辐射力施加于 PMN,不可避免地影响细胞骨架,导致“细胞断裂”和细胞骨架解聚,促进 PMN 的包覆,但是该方法生成的载体颗粒均一性较差。虽然这两种方法可以有效地获得 PNPs,但是超声处理可能破坏

NP 核心,并且机械挤出在通过多孔膜挤出硬颗粒的过程中需要一定大小的外力。

微流控装置,具有高通量、定量形式和平行依赖性的优点,已经成为合成多功能纳米材料的有希望的平台。微流控电穿孔法将载体各组分在 Y 形通道中完全混合,并流过电穿孔区。两电极间的电脉冲能有效地促进 NP 进入 PMN 内部,制备出性质稳定、包覆率高的纳米载体。

3.3 血小板膜仿生纳米颗粒应用现状 仿生 PNP 在递药系统中有着更广泛的研究与应用经验。现阶段,肿瘤与 PLT 在体内的相互作用已被广泛研究,有研究发现 PLT 在肿瘤侵袭、转移过程中起着关键作用^[54]。研究人员构建了一种 PMN 包裹的 PNP-R848NP。将其局部递送至结直肠癌肿瘤模型中发现,PNP-R848 增强了肿瘤内部免疫活化,最终引起小鼠模型内部肿瘤完全消退,并抵抗相同肿瘤二次攻击。PNP-R848 在侵袭性乳腺癌模型中,延迟肿瘤生长并抑制其肺转移。在 A549 荷瘤小鼠肺癌模型中的研究显示,注射 PMN 包被的 PM/PLGA/DTX 后,48 h 内在肿瘤组织中可检测到 50% 以上的药物,与未包被的 NP 相比,经 PMN 包被的 NP 在肿瘤组织中的药物浓度是未包被的 2 倍以上,证实了经 PMN 包被后 NP 的有效靶向作用。在另一项与仿生 PNP 结合位点有关的研究中,通过构建 TRAIL-Dox-PM-NV,PM-NV 利用 PLT 与癌细胞之间的特异性亲和性,其选择性地结合 MDA-MB-231 细胞表面上过表达的 CD 44 受体,有效地将 TRAIL 递送至癌细胞膜,PM-NV 具有酸响应性包封基质,可在胞吞作用后消化,增强 Dox 在细胞核处的积聚,同时激活外在与内在凋亡途径^[55]。用 TRAIL-Dox-PM-NV 处理后,肿瘤细胞体积变小,通过 PLT 表面 CD62P 的捕获,血液中循环肿瘤细胞也得以清除。ZHU 等^[56]发现小檗碱(BBR)治疗心肌梗死的机制,由于大量的 PLT 存在梗死的心肌处,因此构建了 PMN 包覆的 PLGA-NP (BBR@PLGA@PLT NP),它可以靶向至心肌梗死部位,并持续递送 BBR。在大鼠心肌梗死后第 28 天,BBR@PLGA@PLT 组减少炎症巨噬细胞和凋亡细胞的数量,显示出对心脏功能的保护作用。此外,BBR@PLGA@PLT 组在组织学和酶学上对主要器官均无明显影响。

目前 PLT 被认为是先天性免疫反应和适应性免疫反应的关键角色,它能够与几乎所有已知的免疫细胞相互作用^[57]。在自身免疫性疾病的各种常规治疗策略中,常存在药物蓄积差和非特异性生物分布等问题。为此,有研究利用 PLT 与自身免疫性疾病间的内在联系,通过仿生 PNP 对其进行治疗。在类风湿性关节炎的治疗中,研究人员配制了载有一种免疫抑制剂(FK506)的仿生 PMN-PLGA-NP。在体外实验中,PMN 上的 GPVI 受体与滑膜组织中的 MH7A 细

胞内组分 IV 型胶原相互结合。体内生物分布研究表明,与裸 NP 相比,PNP 在发炎关节部位的累积 2.1 倍。与游离药物和裸 NP 相比,负载 FK506 的 PNP 更加有效地抑制了小鼠后肢的类风湿性关节炎的发展^[58]。在另一项与免疫性 PLT 减少性紫癜治疗有关的研究中,研究人员构建 PNP,在抗体诱导的免疫性 PLT 减少症的 CD-1 小鼠模型中,通过研究出血时间,评估体内治疗效果,实验结果表明用 PNP 处理的小鼠其抗 PLT 抗体的释放受到抑制,健康 PLT 的清除率降低^[59]。

仿生 NP 的研究与应用越来越广泛,由于 PNP 具有增加药物在循环系统内的滞留时间以及避免被巨噬细胞吞噬等优点,其应用逐渐增多。但是在疾病的治疗方面,PNP 作为药物传递载体仍有需要进一步发掘,例如制造仿生 PNP 过程的有效复制问题以及推导出可靠的保持提取细胞膜完整性的方法等。也要注意在大批量生产过程中出现问题,导致难以控制所需的特征,如颗粒大小、靶向性及体内分布等^[60]。此外,应在不同的储存条件下进行长期稳定性研究,以验证储存时的有效性和稳定性。

4 PLT-外泌体(Exo)复合物

Exo 是直径为 30~200 nm,由细胞分泌的纳米级细胞外囊泡,具有与细胞相同的拓扑结构,携带核酸、蛋白质、脂质等生物活性物质。Exo 在细胞间信号传导、免疫应答、细胞稳态及自噬等发挥着重要作用。研究人员发现与脂质体、NP 等工业合成载体相比,Exo 作为一种天然衍生药物传递载体在生物分布、生物降解性、免疫相容性和生物毒性方面表现得更好,在疾病的治疗环节成为有效的递送工具^[64]。

研究人员通过电穿孔法将 Dox 装载入活化的 PLT 源性 Exo 中,构成 PLT-Exo-Dox 并在 TNBC 细胞(MDA-MB-231 细胞)模型中开展实验。结果显示 PLT-Exo-Dox 靶向至 MDA-MB-231 细胞,促进其摄取到细胞中,降低细胞活力并加速细胞凋亡。在这项研究中已证明了使用从活化的 PLT 获得的 Exo 作为新的药物递送系统的可行性^[65]。

同时,生物膜仿生 NP 的应用也为工程 Exo 提供了理论基础。有研究认为 MSCs 来源的 Exo 具有治疗动脉粥样硬化的巨大潜力^[66]。在动脉粥样硬化的治疗中,研究人员采用膜融合技术,将间充质干细胞(MSCs)-Exo 与天然血小板膜融合,制备斑块靶向给药系统。体内实验表明,MSC-ExoP 可通过减少脂质沉积、减少坏死核面积、增加胶原含量等途径,显著抑制动脉粥样硬化的进展。体外实验进一步证明,泡沫细胞对 MSC-ExoP 的摄取显著增加,Exo 在平滑肌细胞中自噬激活,泡沫细胞的增殖、迁移和泡沫形成受到抑制^[67]。研究人员将 MSC 衍生的 ENVs 与 PMN 融合构建 P-ENVs。实验结果表明,基于血小板对动脉粥样硬化斑块的固有靶向能力,与未修饰的

ENVs 相比, P-ENVs 在动脉粥样硬化动脉瘤中积聚更多, 靶向性更强同时使不良反应最小化^[68]。

上述实验结果证明, 与合成 PNPs 相比, 天然 PLT-ENVs 具有降低毒性、改善生物相容性和增强穿越生物屏障的能力等优点, PLT-ENVs 仿生给药系统作为一种新型安全有效的靶向药物递送系统, 在动脉粥样硬化性心血管疾病乃至其他疾病的治疗中具有广阔的临床应用前景。但与 PLT-ENVs 相比, PNPs

尺寸更小, 且 PLT-ENVs 的应用存有问题需要进一步验证, 包括 (1) PLT-ENVs 的分离与纯化; (2) PLT-ENVs 的装载效率; (3) PLT-ENVs 体内生物分布等。不同于工业纳米靶向递药系统, Exo 载药靶向递药系统具有更好的生物相容性和低免疫原性。虽然有研究已选择免疫亲和捕获法来获取大量的 Exo^[69], 但是提取方法在临床应用中的转化受到各种限制, 仍需进一步探讨。

表 2 PLT 膜仿生 NPs 体外生物安全性测试结果

项目	疾病诊疗	特性	靶向性	生物安全性	细胞毒性	年份
TRAIL-Dox-PM-NV	乳腺癌	(1)诱导肿瘤细胞外源性凋亡	良好	良好	未发现	2015 ^[55]
PNP	免疫性 PLT 减少性紫癜	(1)特异性结合抗 PLT 自身抗体; (2)中和抗 PLT 抗体	良好	良好	未发现	2016 ^[60]
FK506-PM-NV	类风湿性关节炎	(1)增加病变部位药物蓄积量	良好	良好	未发现	2018 ^[68]
BBR@PLGA@PLT NPs	心肌梗死	(1)缓解心肌炎症; (2)促进梗死心肌血管生成	良好	良好	未发现	2023 ^[56]
PMVs@TGF-β1-siRNA NP	急性肾损伤/慢性肾脏纤维化	(1)阻断 TGF-β1/Smad 3 通路、降低 TGF-β1 表达水平; (2)减轻肾脏炎症和纤维化	良好	良好	未发现	2024 ^[61]
BSA@LIR-PMF	糖尿病动脉粥样硬化	(1)改善 ox-LDL 诱导细胞氧化磷酸化; (2)抑制糖尿病并发症发生	良好	良好	未发现	2024 ^[62]
cRGD-platelet- NPs	动脉粥样硬化/强直性脊柱炎	(1)降低血清与主动脉组织中的炎症标志物; (2)抑制 NF-κB 信号通路; (3)减少强直性脊柱炎斑块形成	良好	良好	未发现	2024 ^[63]

5 小 结

NPs 不仅在药物递送系统发挥重要作用, 还出现在成像诊断中。在 NPs 成像的研究中, 通常使用由无机材料制成的 NPs, 包括氧化铁、二氧化硅等, 通过磁共振成像 (MRI) 进行成像试验, 其机制依赖纵向弛豫时间 (T1) 与横向弛豫时间 (T2) 加权成像。T1 加权成像为纳米粒子缩短周围水质子的纵向 T1, 从而在图像中产生高信号 (亮信号), 通常用于显示解剖结构, 且信号增强的区域更容易识别。T2 加权成像为纳米粒子缩短周围水质子的 T2, 从而在图像中产生低信号 (暗信号)。这种成像方式对磁场不均匀性敏感, 适合检测微小结构或病变。

研究人员设计双对比超小氧化铁 NPs (DCIONs), 其可以同时提供两种对比信号进行成像。并在 DCIONs 表面修饰单链抗体, 靶向活化 PLT 的 GPⅡb/Ⅲa 受体, 使得 DCIONs 能够特异地结合到血栓部位^[70]。纳米粒子结合到血栓表面后, 在 T1 加权图像中表现为血栓周围的亮环 (高信号)。在 T2 加权图像中, 纳米粒子结合的区域表现为血栓周围的暗环 (低信号)。随着时间的推进, 可观察到纳米粒子在血栓部位的信号变化。DCIONs 具有独特的双对比

特性, 这种双重信号增强了成像的对比度和诊断的准确性。与传统的侵入性诊断方法 (如冠状动脉造影) 相比, 这种 NPs 成像技术具有非侵入性, 减少了患者的风险。临床现存多种 NPs 通过单一的信号加权图像进行诊断, 如超顺磁性氧化铁 NPs (SPIONs) 等, 但是单一信号敏感性低, 双信号在低浓度下也能产生显著的变化, 适合检测微小血栓, 并对血栓的发生发展作出及时的预测与治疗。

PLT 数量及功能的检测作为血常规的重要监测项目之一, 在血栓性疾病及凝血疾病等方面发挥重要作用。PLT 在体外极易激活, 为保证检测结果的准确性、可靠性, PLT 质控品的研发策略仍在探索中。在过去的十年间, 纳米医学领域制造各种 NPs 实现医疗中的应用, 利用 NPs 独有的小尺寸、高表面积比与高渗透性的特点, 在药物运输, 病理诊断及成像等方面进行实践。NPs 可以通过电荷或受体与配体的相互作用构成核壳结构, 有效的包载药物并实现药物的精准输送。笔者进行猜想, 是否可以利用这一特点包封 PLT, 实现 PLT“隔离”, 避免其过度聚集, 为临床检测作基础保障。进行大量查阅成熟的 NPs 技术相关研究后, 本文发现 NPs 直接包封 PLT 在目前的纳米技

术中是无法实现的,其原因涉及 NPs 尺寸较小,易被 PLT 吞噬等,但是多个 NPs 通过受体连接,将 PLT 围绕实现隔离,是可以实现的。

PLT 活化与聚集的机制涉及激动剂与受体的作用以及凝血的“瀑布学说”等,NPs 与 PLT 间的作用很大程度上依赖于 NPs 的材料、大小、电荷电位等理化性质,NPs 浓度的改变也参与其中,抑制或是引发 PLT 聚集的机制仍需深入研究。现有的作为递药系统的仿生 NPs 已有大量研究,并在肿瘤及自身免疫性疾病的治疗中取得了成果。证实了体内应用 NPs 的可行性与生物安全性,也为 NPs 包封 PLT 提供了改造思路。

本文讨论了纳米材料与 PLT 间相互作用,其中水凝胶、壳聚糖、PLGA 包封 PLT 的技术已相对成熟,并在骨再生或伤口愈合领域得到证实。随着科技的不断发展,NPs 自组装与表面修饰技术在抑制 PLT 聚集方面展开研究。但是 NPs 的浓度与电荷是如何影响 PLT 聚集以及纳米材料是否与 PLT 表面相应受体发生关联及其机制仍未得到进一步的探索。本文还对 PLT-ENVs 及应用作简要说明,与 PLT-NPs 相比,Exo 具有更低的免疫原性,但是 PLT-ENVs 制备过程繁杂,临床转化仍存在难题。本文通过前人列举的 NPs 与 PLT 间的联系对 NPs 包封 PLT 并抑制其聚集作出展望,为后一步的 NPs-PLT 复合体的实践以及 PLT 质控品的研发作出相应的理论基础。

参考文献

- [1] BÄCHER C, BENDER M, GEKLE S. Flow-accelerated platelet biogenesis is due to an elasto-hydrodynamic instability[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(32): 18969-18976.
- [2] RAGHUNATHAN S, RAYES J, SEN GUPTA A. Platelet-inspired nanomedicine in hemostasis thrombosis and thromboinflammation[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(7): 1535-1549.
- [3] YEUNG J, LI W, HOLINSTAT M. Platelet signaling and disease; targeted therapy for thrombosis and other related diseases[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(3): 526-548.
- [4] LAM K, SCHREINER P, LEUNG A, et al. Optimizing lipid nanoparticles for delivery in primates[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(26): e2211420.
- [5] 徐颖, 张宇. 纳米材料在医学检测与疾病诊断中的应用[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(1): 33-40.
- [6] 中国输血协会临床输血管理专业委员会. 自体富血小板血浆制备技术专家共识[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(7): 677-683.
- [7] SILVAIN J, LATTUCA B, PUYMIRAT E, et al. Impact of transfusion strategy on platelet aggregation and biomarkers in myocardial infarction patients with anemia[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023, 9(7): 647-657.
- [8] 贺元辰, 刘宇, 韩劲松, 等. 低温与体外循环对血小板活化作用机制研究[J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(8): 787-789.
- [9] 蔡锡金. 特发性和血栓性血小板减少症分析[J]. *医学食疗与健康*, 2020, 18(11): 178-179.
- [10] SHARMA S, TYAGI T, ANTONIAK S. Platelet in thrombo-inflammation: unraveling new therapeutic targets[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1039843.
- [11] MAMMADOVA-BACH E, GIL-PULIDO J, SARUKHANYAN E, et al. Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived galectin-3[J]. *Blood*, 2020, 135(14): 1146-1160.
- [12] VOLZ J, MAMMADOVA-BACH E, GIL-PULIDO J, et al. Inhibition of platelet GPVI induces intratumor hemorrhage and increases efficacy of chemotherapy in mice[J]. *Blood*, 2019, 133(25): 2696-2706.
- [13] FABRICIUS H, STARZONEK S, LANGE T. The pole of platelet cell surface P-Selectin for the direct platelet-tumor cell contact during metastasis formation in human tumors[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 642761.
- [14] ZHANG Y, ZHU X, CHEN X, et al. Drug delivery: activated platelets-targeting micelles with controlled drug release for effective treatment of primary and metastatic triple negative breast cancer (Adv. Funct. Mater. 13/2019)[J]. *Adv Funct Mat*, 2019, 29(13): 1970086.
- [15] LI S, LI L, LIN X, et al. Targeted inhibition of tumor inflammation and tumor-platelet crosstalk by nanoparticle-mediated drug delivery mitigates cancer metastasis[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(1): 50-67.
- [16] ZHANG Y, LI Y, GU J, et al. Glycopolymetric micellar nanoparticles for platelet-mediated tumor-targeted delivery of docetaxel for cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(34): 44528-44537.
- [17] KESHARWANI P, KUMAR V, GOH KW, et al. PEGylated PLGA nanoparticles; unlocking advanced strategies for cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 205.
- [18] DEIRRAM N, ZHANG C, KERMANIYAN S S, et al. pH-responsive polymer nanoparticles for drug delivery[J]. *Macromol Rapid Commun*, 2019, 40(10): e1800917.
- [19] MEHRIZI T Z, KAFIABAD S A, ESHGHI P. Effects and treatment applications of polymeric nanoparticles on improving platelets' storage time; a review of the literature from 2010 to 2020[J]. *Blood Res*, 2021, 56(4): 215-228.
- [20] YADAV S, SHARMA A K, KUMAR P. Nanoscale self-assembly for therapeutic delivery[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 127.
- [21] ARIGA K, NISHIKAWA M, MORI T, et al. Self-assembly as a key player for materials nanoarchitectonics[J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2019, 20(1): 51-95.
- [22] STOFFELEN C, HUSKENS J. Soft Supramolecular nanoparticles by noncovalent and Host-Guest interactions[J]. *Small*, 2016, 12(1): 96-119.
- [23] SONG Y, ZHANG L, GAN W, et al. Self-assembled micelles based on hydrophobically modified quaternized cel-

- lulose for drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 83(2):313-320.
- [24] FAN Y, LIU Y, WU Y, et al. Natural polysaccharides based self-assembled nanoparticles for biomedical applications: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 192: 1240-1255.
- [25] LI W, YI X, LIU X, et al. Hyaluronic acid ion-pairing nanoparticles for targeted tumor therapy[J]. *J Control Release*, 2016, 225:170-182.
- [26] SU J, CHEN X, YE F, et al. Celastrol Derivative/DOX Co-assembled nanodrug for enhanced antitumor therapy [J]. *Curr Drug Deliv*, 2024.
- [27] LUO D, YAN C, WANG T. Interparticle forces underlying nanoparticle self-assemblies[J]. *Small*, 2015, 11(45): 5984-6008.
- [28] HARDING S E, CHANNELL G, PHILLIPS-JONES M K. The discovery of hydrogen bonds in DNA and a re-evaluation of the 1948 Creeth two-chain model for its structure[J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(5): 1171-1182.
- [29] CHOY S, MOON H, PARK Y, et al. Mechanical properties and thermal stability of intermolecular-fitted poly(vinyl alcohol)/ α -chitin nanofibrous mat [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 244:116476.
- [30] KAUR K, JINDAL R, MEENU. Self-assembled GO incorporated CMC and Chitosan-based nanocomposites in the removal of cationic dyes[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 225:115245.
- [31] 张书鸣, 王欣, 王绪武, 等. 复合 DNA 水凝胶在食品中霉菌毒素检测的应用研究进展[J]. *食品与发酵工业*, 2024, 50(24):401-410.
- [32] 王海洋, 陆子介, 方超, 等. 水凝胶材料在肾组织工程中的应用研究[J]. *华西医学*, 2024, 39(7):1010-1014.
- [33] QIAN Z, WANG H, BAI Y, et al. Improving chronic diabetic wound healing through an injectable and self-healing hydrogel with platelet-rich plasma release[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(50):55659-55674.
- [34] ZHANG Y, WANG Z L, DENG Z P, et al. An extracellular matrix-inspired self-healing composite hydrogel for enhanced platelet-rich plasma-mediated chronic diabetic wound treatment [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 315: 120973.
- [35] HU B, GAO M, BOAKYE-YIADOM K O, et al. An intrinsically bioactive hydrogel with on-demand drug release behaviors for diabetic wound healing[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(12):4592-4606.
- [36] CAO J, WU P, CHENG Q, et al. Ultrafast fabrication of Self-Healing and injectable carboxymethyl chitosan hydrogel dressing for wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(20):24095-24105.
- [37] LI S, DONG Q, PENG X, et al. Self-Healing hyaluronic acid nanocomposite hydrogels with platelet-rich plasma impregnated for skin regeneration[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(7):11346-11359.
- [38] WEI S, XU P, YAO Z, et al. A composite hydrogel with co-delivery of antimicrobial peptides and platelet-rich plasma to enhance healing of infected wounds in diabetes [J]. *Acta Biomater*, 2021, 124:205-218.
- [39] GRENIER J, DUVAL H, BAROU F, et al. Mechanisms of pore formation in hydrogel scaffolds textured by freeze-drying[J]. *Acta Biomater*, 2019, 94:195-203.
- [40] ZHANG Y T, NIU J, WANG Z, et al. Repair of osteochondral defects in a rabbit model using bilayer poly (lactide-co-glycolide) scaffolds loaded with autologous platelet-rich plasma[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:5189-5201.
- [41] PAN Z, DING J. Poly(lactide-co-glycolide) porous scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine [J]. *Interface Focus*, 2012, 2(3):366-377.
- [42] BAKHAIDAR R, GREEN J, ALFAHAD K, et al. Effect of size and concentration of PLGA-PEG nanoparticles on activation and aggregation of washed human platelets[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(10):514.
- [43] BAKHAIDAR R, O'NEILL S, RAMTOOLA Z. PLGA-PEG nanoparticles show minimal risks of interference with platelet function of human platelet-rich plasma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9716.
- [44] LUNDQVIST M, AUGUSTSSON C, LILJA M, et al. The nanoparticle protein corona formed in human blood or human blood fractions[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175871.
- [45] LI X, RADOMSKI A, CORRIGAN O I, et al. Platelet compatibility of PLGA, chitosan and PLGA-chitosan nanoparticles[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2009, 4(7):735-746.
- [46] SANTOS-MARTÍNEZ M J, MEDINA C, JURASZ P, et al. Role of metalloproteinases in platelet function [J]. *Thromb Res*, 2008, 121(4):535-542.
- [47] ZHENG W, GAO J, SONG L, et al. Surface-induced hydrogelation inhibits platelet aggregation [J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(1):266-271.
- [48] WANG X, HU L, LI C, et al. Improvement in physical and biological properties of chitosan/soy protein films by surface grafted heparin[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 83:19-29.
- [49] LIEBSCH A G, SCHILLERS H. Quantification of heparin's antimetastatic effect by single-cell force spectroscopy[J]. *J Mol Recognit*, 2021, 34(1):e2854.
- [50] ZOU S, WANG B, WANG C, et al. Cell membrane-coated nanoparticles: research advances [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2020, 15(6):625-641.
- [51] FANG R H, KROLL A V, GAO W, et al. Cell membrane coating nanotechnology [J]. *Adv Mater*, 2018, 30(23): e1706759.
- [52] SUN M, HU N, GAO Y, et al. Platelet membrane-encapsulated nanocomplexes based on profundity scavenging ROS strategy for myocardial infarction therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(8):e2303101.
- [53] 马柯, 麦筱莉. 血小板膜仿生纳米递药系统在心血管疾病

靶向治疗的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2024, 37(10):1098-1102.

[54] YANG L, ZHANG K, ZHENG D, et al. Platelet-Based nanoparticles with Stimuli-Responsive for anti-tumor therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18:6293-6309.

[55] HU Q, SUN W, QIAN C, et al. Anticancer platelet-mimicking nanovehicles[J]. Adv Mater, 2015, 27(44):7043-7050.

[56] ZHU K, YAO Y, WANG K, et al. Berberin sustained-release nanoparticles were enriched in infarcted rat myocardium and resolved inflammation[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1):33.

[57] HERTER J M, ROSSAINT J, ZARBOCK A. Platelets in inflammation and immunity[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(11):1764-1775.

[58] KUNDE S S, WAIRKAR S. Platelet membrane camouflaged nanoparticles: biomimetic architecture for targeted therapy[J]. Int J Pharm, 2021, 598:120395.

[59] WEI X, 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.

[60] PALIWAL R, BABU R J, PALAKURTHI S. Nanomedicine scale-up technologies: feasibilities and challenges[J]. AAPS PharmSciTech, 2014, 15(6):1527-1534.

[61] FEI S, MA Y, ZHOU B, et al. Platelet membrane biomimetic nanoparticle-targeted delivery of TGF- β 1 siRNA attenuates renal inflammation and fibrosis [J]. Int J Pharm, 2024, 659:124261.

[62] HE M, FANG M, FAN L, et al. Preparation and characterization of BSA-loaded liraglutide and platelet fragment nanoparticle delivery system for the treatment of diabetic atherosclerosis[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1):506.

[63] LV Z, ZHANG Y, LU M, et al. cRGD-platelet@ MnO/MSN@ PPAR α /LXR α nanoparticles improve atherosclerosis in rats by inhibiting inflammation and reducing blood lipid[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2025, 26(5):740-753.

[64] 刘滔滔, 李天容, 王雪, 等. 纳米颗粒和外泌体靶向载药系统诊治动脉粥样硬化的机遇与挑战[J]. 中国全科医学, 2023, 26(8):903-910.

[65] USLU D, ABAS B I, DEMIRBOLAT G M, et al. Effect of platelet exosomes loaded with doxorubicin as a targeted therapy on triple-negative breast cancer cells[J]. Mol Divers, 2024, 28(2):449-460.

[66] KIZILAY MANCINI O, HUYNH D N, MENARD L, et al. Ex vivo Ikk β ablation rescues the immunopotency of mesenchymal stromal cells from diabetics with advanced atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(3):756-766.

[67] JIANG Y, WEI Z Y, SONG Z F, et al. Platelet membrane-modified exosomes targeting plaques to activate autophagy in vascular smooth muscle cells for atherosclerotic therapy[J]. Drug Deliv Transl Res, 2025.

[68] JIANG Y, YU M, SONG Z F, et al. Targeted delivery of mesenchymal stem cell-derived bioinspired exosome-mimetic nanovesicles with platelet membrane fusion for atherosclerotic treatment[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19:2553-2571.

[69] ZHANG M, HU S, LIU L, et al. Engineered exosomes from different sources for cancer-targeted therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):124.

[70] TA H T, LI Z, HAGEMEYER C E, et al. Molecular imaging of activated platelets via antibody-targeted ultra-small iron oxide nanoparticles displaying unique dual MRI contrast[J]. Biomaterials, 2017, 134:31-42.

(收稿日期:2025-01-02 修回日期:2025-05-20)

(上接第 2523 页)

[47] LIU Q, LI S, LI Y, et al. Identification of urinary volatile organic compounds as a potential non-invasive biomarker for esophageal cancer[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):18587.

[48] HOLBROOK K L, BADMOS S, HABIB A, et al. Investigating the effects of storage conditions on urinary volatiles for their reliability in disease diagnosis[J]. Am J Clin Exp Urol, 2023, 11(6):481-499.

[49] LI L, WANG J, FENG F, et al. Breath volatile organic compounds for chronic kidney disease progression monitoring[J]. Analyst, 2024, 149(4):1074-1080.

[50] JIAN Y, ZHANG N, LIU T, et al. Artificially intelligent olfaction for fast and noninvasive diagnosis of bladder cancer from urine[J]. ACS Sens, 2022, 7(6):1720-1731.

[51] PORTO-FIGUEIRA P, PEREIRA J, MIEKISCH W, et al. Exploring the potential of NTME/GC-MS, in the establishment of urinary volatome profiles. Lung cancer patients as case study[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):13113.

[52] ZHOU J, GE D, LIU Y, et al. Developing multiple media approach to investigate reproducible characteristic VOCs of lung cancer cells[J]. Anal Chem, 2024, 96(52):20398-20405.

[53] KIM Y, KIM H, SONG W, et al. Urinary LTE4 level as a biomarker for the treatment response of biologics in severe asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2025, 155(2):AB113.

(收稿日期:2024-10-23 修回日期:2025-03-20)