

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210812.1416.004.html\(2021-08-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210812.1416.004.html(2021-08-12))

仿生纳米材料在治疗炎症相关性疾病中的研究进展\*

冯华国<sup>1</sup>,代国华<sup>1</sup>,李 斌<sup>2</sup>综述,龚建平<sup>3</sup>,鲁 灵<sup>2△</sup>校审  
(1. 重庆市江津中心医院肝胆外科 402260;2. 重庆市江津中心医院肾内科 402260;  
3. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

**[摘要]** 仿生型纳米载药系统作为一种新型载药系统在生物医学领域有广泛研究。仿生型纳米载药系统通过模拟生物体的结构与功能,降低载药纳米材料的免疫原性,增强组织相容性、成像性和靶向性等特点,使载药纳米材料更好地发挥功能。炎症是一种免疫细胞参与的机体保护性反应,与许多疾病的发生发展密切相关。本文主要综述了近年来仿生型纳米材料在炎症和炎症相关性疾病中的研究进展,并探讨了其在临床应用领域尚存在的问题。

**[关键词]** 仿生纳米粒;炎症;免疫;细胞膜;脂质体

**[中图法分类号]** R943 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)20-3567-04

Research progress of biomimetic nanomaterials in the treatment of inflammation-related diseases\*

FENG Huaguo<sup>1</sup>,DAI Guohua<sup>1</sup>,LI Bin<sup>2</sup>,GONG Jianping<sup>3</sup>,LU Ling<sup>2△</sup>  
(1. Department of Hepatobiliary Surgery,Central Hospital of Jiangjin District,Chongqing 402260,China;2. Department of Nephrology,Central Hospital of Jiangjin District,Chongqing 402260,China;3. Department of Hepatobiliary Surgery,the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400010,China)

**[Abstract]** As a new type of drug-carrying system,biomimetic nano-drug carrier system has been widely studied in the field of biomedicine. The biomimetic nano-drug carrier system can reduce the immunogenicity of the drug-carrying nanomaterials,and enhance the characteristics of histocompatibility,imaging and targeting through simulating the structure and function of the organism,so as to the drug-carrying nanomaterials can perform better. Inflammation is a protective response of the body involving immune cells,which is closely related to the occurrence and development of many diseases. This article mainly reviewed the research progress of biomimetic nanomaterials in inflammation and inflammation-related diseases in recent years,and discussed the remaining problems in the field of clinical application.

**[Key words]** biomimetic nano-drug carrier system;inflammation;immune;cell membrane;liposome

纳米材料是指单个单元尺寸在 1~1 000 纳米的材料,在几乎所有的领域都广泛研究和应用<sup>[1]</sup>。在生物医学领域,纳米粒主要体现了其载药性、靶向性及成像性等优点,但不同纳米粒表现出的细胞毒性作用、免疫原性反应及靶向性差等缺点限制了纳米材料在临床上的广泛应用<sup>[2-3]</sup>。仿生型纳米材料是由仿生材料和纳米材料组成,通过将仿生材料(如细胞膜、脂蛋白、病毒或细菌等)与纳米粒进行特殊的整合,形成具有一定生物特性的仿生型纳米粒,通过这种方式合成的仿生纳米粒不仅有效降低了原纳米粒对细胞的毒性作用和免疫原性作用,同时提高了纳米粒的组织

相容性和生物靶向性等特点,进而实现对疾病更好地诊疗<sup>[3-5]</sup>。炎症是机体最常见的病理过程,是免疫细胞参与的机体组织对损伤因子做出的防御性反应<sup>[6]</sup>。炎症相关性疾病可以分为急性炎症性疾病和慢性炎症性疾病。急性炎症性疾病:如创伤、感染和急性免疫排斥反应等;慢性炎症性疾病:如动脉粥样硬化症、关节炎和肿瘤免疫等<sup>[7-8]</sup>。普通纳米材料和仿生型纳米材料在肿瘤中的应用研究一直是纳米材料研究的焦点<sup>[9]</sup>。近年来,仿生型纳米材料在除肿瘤外的炎症和炎症相关性疾病中的应用研究也成为研究的热点并取得了许多进展<sup>[10]</sup>,现综述如下。

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81971880);重庆市自然科学基金项目(csct2019jcyj-msxmX0620)。 作者简介:冯华国(1982—),博士,副主任医师,主要从事肝胆胰外科微创手术研究。 △ 通信作者,E-mail:40497393@qq.com。

## 1 仿生纳米材料与脓毒血症

革兰阴性菌感染及多重耐药细菌感染引发的重症感染是临床棘手的病症,每年因这些细菌感染并发内毒素休克死亡的病例高居不下<sup>[11]</sup>。内毒素是革兰阴性菌细胞壁的脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)成分,革兰阴性菌在血液中繁殖时,大量 LPS 通过与机体巨噬细胞膜上 Toll 样受体 4(toll receptor 4,TLR4)结合,使巨噬细胞被过度激活,产生大量包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-)6 和 IL-1 $\beta$  在内的炎性因子,引起多器官功能损伤和衰竭,是临床脓毒血症致死的主要原因<sup>[11-12]</sup>。此外,在大量 LPS 持续刺激下,机体免疫细胞在免疫早期经过免疫过度激活后会出现免疫细胞大量凋亡而使免疫系统处于功能衰竭的状态,此时患者容易继发二次感染或多重感染,这也是导致晚期脓毒血症患者死亡的主要原因<sup>[13]</sup>。THAMPHIWATANA 等<sup>[14]</sup>通过提取 J774 小鼠巨噬细胞,通过低渗溶解、机械破坏和差速离心的方式得到纯化后的巨噬细胞膜,用超声将巨噬细胞膜变成膜囊泡,再与 PLGA 纳米粒子合成巨噬细胞膜包被的纳米粒(M $\Phi$ -NPs)。通过检测发现得到的 M $\Phi$ -NPs 的表面具有活性良好的 LPS 结合位点,如 CD126,CD14 和 TLR4,此外,合成的 M $\Phi$ -NPs 具有在血液中循环时间长、机体残留率低和低毒性等特点。通过腹腔注射 LPS 的方式构建小鼠脓毒血症模型,将 M $\Phi$ -NPs 通过尾静脉注入小鼠体内,发现与单纯脓毒症小鼠比较,M $\Phi$ -NPs 组小鼠总的生存率提高,血清中炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  的水平更低,其具体分子机制是 M $\Phi$ -NPs 表面膜的活性成分,尤其是 TLR4,通过中和脓毒血症小鼠血清中 LPS,降低血清中游离 LPS 水平,减少机体免疫细胞的过度激活,通过减轻炎症因子的释放,缓解 LPS 诱导的小鼠脓毒血症。通过类似的原理,WU 等<sup>[15]</sup>将提取的中性粒细胞膜制成膜囊泡,与可回收的高分子纳米粒制成中性粒细胞膜包被的纳米粒(PEG-Mac@NPs),PEG-Mac@NPs 通过中和 LPS,抑制 LPS 介导的巨噬细胞一氧化氮(nitric oxide,NO)的产生、环氧酶 2(cyclooxygenase-2,COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,INOS)的表达,从而减轻 LPS 诱导的小鼠脓毒血症的炎症程度,提高脓毒症小鼠的生存率。

## 2 仿生纳米材料与器官移植耐受

器官移植通常是患者面临终末期器官疾病唯一的治疗希望。移植排斥反应及炎性损伤(如缺血再灌注损伤)是器官移植失败的重要原因<sup>[16]</sup>。就移植排斥反应而言,受体免疫系统对供体器官或组织内的抗原进行识别,发起针对移植物的攻击、破坏和清除是移植排斥反应的基本原理,如果能实现受体对供体器官组织移植耐受,将是最理想的状态。为了达到这种理想状态,HLAVATY 等<sup>[17]</sup>提取了 CD4<sup>+</sup> T 细胞抗原

肽 Dby 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞抗原肽 Uty,这两种抗原肽是诱导移植排斥反应常见的抗原,将两种抗原肽分别与 PLG 纳米粒进行偶联,制备抗原肽偶联的纳米粒(Dby-PLG 和 Uty-PLG),在小鼠进行骨髓移植前 7 d 将 Dby-PLG 或 Uty-PLG 注入受体小鼠体内,7 d 后进行小鼠骨髓移植,发现预注射 Dby-PLG 和 Uty-PLG 的小鼠在进行骨髓移植后存活时间更长,说明用供体小鼠的抗原肽与纳米粒合成的 Dby-PLG 和 Uty-PLG 实现了受体与供体间的移植耐受。类似的研究在肝脏移植和皮肤移植中也取得一定进展。在肝移植缺血再灌注损伤方面,笔者课题组通过提取巨噬细胞的细胞膜与 PLGA 纳米粒合成巨噬细胞膜包被的纳米粒(M-NPs),得到的 M-NPs 不仅具有细胞膜的生物学特性<sup>[18]</sup>,同时也具有 NPs 药物递送功能,在肝移植前将 M-NPs 通过尾静脉注射的方式注入大鼠体内,再进行大鼠肝移植,发现 M-NPs 明显减轻肝移植术后大鼠的肝脏损伤,血清中炎症因子 TNF- $\alpha$  等水平降低,同时显著提高了移植术后大鼠的生存时间。其分子机制是 M-NPs 上含有大量的 TLR4 受体,通过与 LPS 结合,减轻肝移植术后大鼠血清中 LPS 水平,通过减少 LPS 介导的巨噬细胞炎症因子释放,缓解肝移植术后大鼠缺血再灌注损伤。此外,通过过表达 TLR4 的质粒体外过表达巨噬细胞膜 TLR4 受体,再合成 TLR4<sup>+</sup>-M-NPs,重复上述实验,发现与 M-NPs 相比,TLR4<sup>+</sup>-M-NPs 可以更好地缓解肝移植术后肝脏缺血再灌注损伤,实现肝移植术后移植耐受<sup>[18]</sup>。

## 3 仿生纳米材料与关节炎

关节炎是一种慢性炎症相关性疾病,是临床上致畸致残的常见原因<sup>[19]</sup>。抗细胞因子生物制剂的临床应用虽然许多研究取得了一定进展,但是对关节炎的治疗效果仍然不佳,尤其是对类风湿性关节炎的应答率较低。目前仿生型纳米材料也应用到对关节炎的治疗。ZHANG 等<sup>[20]</sup>通过提取人外周血中性粒细胞的细胞膜,将中性粒细胞膜包被到 PLGA 纳米粒上制备中性粒细胞膜包被的纳米粒(neutrophil-NPs),合成的 neutrophil-NPs 继承了细胞外膜的抗原和相关的膜功能,在小鼠关节炎模型中,neutrophil-NPs 通过减轻损伤部位炎症因子释放改善了关节损伤的严重程度,展示了一种基于仿生型纳米粒治疗类风湿性关节炎的策略。GIANNINI 等<sup>[21]</sup>通过细胞松弛素 B(cytochalasin B,CB)刺激巨噬细胞膜来源的微泡(macrophage-derived microvesicle,MMV),将 MMV 包被在 PLGA 纳米粒上形成微泡包被的纳米粒(MNP),形成的 MNP 同时具有巨噬细胞的生物功能和纳米粒的递送功能。在类风湿关节炎模型中,MNP 显著增强了纳米粒的靶向性,而 Mac-1 和 CD44 是 MNP 显著靶向作用的原因之一,通过 MNP 运载他克莫司可以显著改善小鼠关节炎,说明 MNP 是一种高效的仿生载体。糖皮质激素是治疗类风湿性关节炎

的常用药,但是靶向性差和毒副作用强等特点较为突出。YAN 等<sup>[22]</sup>通过提取 RAW264.7 细胞外泌体(exosomes,Exo),用外泌体包裹地塞米松(dexamethasone,Dex),接着用叶酸(FA)-聚乙二醇(PEG)-胆固醇(Chol)化合物(FPC)修饰,合成外泌体包裹的地塞米松纳米颗粒(FPC-Exo/Dex),得到的 FPC-Exo/Dex 在体外可显著抑制巨噬细胞炎症因子的分泌,在小鼠关节炎模型中,与单纯应用糖皮质激素比较,FPC-Exo/Dex 展现出了高度靶向性、低毒性和良好的组织相容性特点,可以更好地减轻炎症因子分泌,改善小鼠关节损伤。

#### 4 仿生纳米材料与心血管疾病

心血管疾病是威胁人类生命的严重疾病,是世界范围内的主要死亡原因之一<sup>[23]</sup>。常见的心血管疾病如动脉粥样硬化症和心脏瓣膜病等都是肥胖、自身免疫性疾病和感染性疾病等导致的慢性全身炎症性疾病,通过诱导内皮黏附分子和趋化因子的表达,从而促进心血管疾病的发生发展<sup>[24]</sup>。仿生纳米材料目前也应用在心血管疾病的防治研究中<sup>[25]</sup>。HU 等<sup>[26]</sup>通过将红细胞膜包被的药物纳米粒与人工心脏瓣膜相交联,得到的新型仿生瓣膜不仅降低了戊二醛对心脏瓣膜的毒性作用,也大大提高了人工生物心脏瓣膜的组织相容性、抗炎及抗凝血等功能。GAO 等<sup>[27]</sup>、WANG 等<sup>[28]</sup>通过制备活性氧反应性纳米粒(ROS responsive NPs),再用提取的巨噬细胞膜包被活性氧反应性纳米粒,得到的巨噬细胞膜包被的活性氧反应性纳米粒不仅有效逃避了被机体网状内皮细胞清除,同时也促进了纳米粒对炎症部位的靶向性,实现药物在炎症部位的缓释,降低活性氧的产生,在小鼠动脉粥样硬化模型中,这种仿生纳米材料显示出了优越的治疗效果。通过类似的方法,BOADA 等<sup>[29]</sup>将雷帕霉素负载在纳米粒上,再用巨噬细胞膜对纳米粒进行包被,与单纯雷帕霉素负载的纳米粒比较,得到的新型载药仿生纳米材料提高了药物的组织相容性和缓释效率,在高脂饮食诱导的小鼠血管炎模型中,这种新型载药仿生纳米粒更好地缓解了小鼠的血管炎症和脏器损伤。

#### 5 仿生纳米材料与新型冠状病毒肺炎(COVID-19)

COVID-19 是目前仍在肆虐全球的公共卫生性疾病,病理生理学的研究表明,病毒引起的细胞因子释放综合征是导致死亡的主要原因<sup>[30]</sup>。COVID-19 重症感染患者出现全身过度炎症反应,可导致肺部和多器官损伤。ZHANG 等<sup>[31]</sup>研制了一种细胞纳米海绵,这种细胞纳米海绵主要影响宿主细胞,而不是针对病原体,这是因为 COVID-19 的传染性依赖于它与目标细胞上已知或未知的蛋白受体结合发挥作用。细胞纳米海绵主要由人类细胞来源的膜构成,这些膜来自 COVID-19 自然靶向的细胞(如人肺上皮细胞和巨噬细胞)。通过斑菌减少中和实验探讨细胞纳米海绵对

COVID-19 感染能力的影响,发现巨噬细胞来源的细胞纳米海绵不仅可以在早期中和 COVID-19 病毒活性,以减少体内的病毒载量,甚至在疾病晚期也可以中和病毒活性,并能够解决与 COVID-19 相关的暴发性炎症。考虑到巨噬细胞在免疫系统中发挥的核心作用,这种仿生纳米粒的应用范围不仅限于 COVID-19 等感染,而且可能在治疗脓毒症等炎症性疾病和其他自身免疫性疾病方面发挥重要作用。

#### 6 仿生纳米材料与其他炎症相关性疾病

仿生纳米材料除了应用在上述疾病中外,在其他炎症相关性疾病中的研究也较多。比如炎症性肠病、创伤等。CORBO 等<sup>[32]</sup>在纯化的白细胞中诱导整合素  $\alpha 4 \beta 7$  的表达,再制备白细胞膜包被的纳米粒,通过这种方法获得的纳米粒可以显著减轻葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠炎症性肠病,减少免疫细胞浸润结肠组织,从而减轻炎症因子的释放,并促进肠道修复。TIBONI 等<sup>[33]</sup>将人单核细胞系 THP-1 细胞的细胞膜整合到纳米脂质体(DOPG)上合成仿生纳米材料,再将黑刺李提取物(PSF)整合到这种纳米材料中,合成新型载药仿生纳米材料(PSF-DOPGs)。与单纯的 PSF 比较,合成的这种 PSF-DOPGs 在体外不仅具有更强的抗炎作用,还可更好促进伤口愈合。

#### 7 结 语

仿生纳米医学的研究尚处于起步阶段,将炎症靶向的仿生纳米粒应用于临床还有很长一段路要走。仿生纳米粒的靶向性、对配体的高亲和性、体内循环性以及细胞毒性等问题都有待进一步优化。目前研究最多的是细胞膜包被的纳米粒,使用特殊的细胞膜(如活化细胞和基因工程细胞)结合不同膜特有的功能可进一步提高药物和纳米粒的功能。对于用细胞膜蛋白设计的脂质体,用不同来源纯化的膜蛋白修饰将产生不同的仿生脂质体。此外,利用特殊技术在蛋白纯化过程中消耗人白细胞抗原和其他血型抗原,将有助于进一步增强其在炎症靶向中的应用。目前仿生纳米粒子,尤其是细胞膜包裹纳米粒子和细胞膜蛋白修饰的脂质体是较新的研究方向,笔者相信炎症靶向仿生纳米粒子将在纳米医学领域具有广阔的应用前景。

#### 参考文献

- [1] ZHANG F, XIA Y, LIU Y, et al. Nano/micro-structures of shape memory polymers: from materials to applications[J]. *Nanoscale Horiz*, 2020, 5(8):1155-1173.
- [2] GARG D, SARKAR A, CHAND P, et al. Synthesis of silver nanoparticles utilizing various biological systems: mechanisms and applications-a review[J]. *Prog Biomater*, 2020, 9(3):81-95.
- [3] WOLFRAM J, ZHU M, YANG Y, et al. Safety



- of nanoparticles in medicine[J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16(14):1671-1681.
- [4] LUK B T, ZHANG L. Cell membrane-camouflaged nanoparticles for drug delivery [J]. *J Control Release*, 2015, 220(Pt B):600-607.
  - [5] WANG H, LIU Y, HE R, et al. Cell membrane biomimetic nanoparticles for inflammation and cancer targeting in drug delivery[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(2):552-568.
  - [6] BORDONI A, DANESI F, DARDEVET D, et al. Dairy products and inflammation: a review of the clinical evidence[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(12):2497-2525.
  - [7] ADAMO L, ROCHA-RESENDE C. Reappraising the role of inflammation in heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5):269-285.
  - [8] SILVESTRE-ROIG C, BRASTER Q, ORTEGA-GOMEZ A, et al. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(6):327-340.
  - [9] YANG M, LI J, GU P, et al. The application of nanoparticles in cancer immunotherapy: targeting tumor microenvironment [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(7):1973-1987.
  - [10] JIN K, LUO Z, ZHANG B, et al. Biomimetic nanoparticles for inflammation targeting [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8:23-33.
  - [11] MARSHALL J C, WALKER P M, DELLINGER R P. The role of endotoxin in septic shock-reply[J]. *JAMA*, 2019, 321(9):903.
  - [12] CAO C, YIN C, SHOU S, et al. Ulinastatin protects against lps-induced acute lung injury by attenuating tlr4/nf- $\kappa$ b pathway activation and reducing inflammatory mediators [J]. *Shock*, 2018, 50(5):595-605.
  - [13] PRESCOTT H C, ANGUS D C. Enhancing recovery from sepsis: a review[J]. *JAMA*, 2018, 319(1):62-75.
  - [14] THAMPHIWATANA S, ANGSANTIKUL P, ESCAJADILLO T, et al. Macrophage-like nanoparticles concurrently absorbing endotoxins and proinflammatory cytokines for sepsis management[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(43):11488-11493.
  - [15] WU B, LIN L, ZHOU F, et al. Precise engineering of neutrophil membrane coated with polymeric nanoparticles concurrently absorbing of proinflammatory cytokines and endotoxins for management of sepsis [J]. *Bioprocess Biosyst Eng*, 2020, 43(11):2065-2074.
  - [16] COZZI E, COLPO A, DE SILVESTRO G. The mechanisms of rejection in solid organ transplantation [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(4):498-505.
  - [17] HLAVATY K A, MCCARTHY D P, SAITO E, et al. Tolerance induction using nanoparticles bearing HY peptides in bone marrow transplantation[J]. *Biomaterials*, 2016, 76:1-10.
  - [18] OU Z, ZHONG H, ZHANG L, et al. Macrophage membrane-coated nanoparticles alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury caused by orthotopic liver transplantation by neutralizing endotoxin[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:4125-4138.
  - [19] GIANNINI D, ANTONUCCI M, PETRELLI F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(3):387-397.
  - [20] ZHANG Q, DEHAINI D, ZHANG Y, et al. Neutrophil membrane-coated nanoparticles inhibit synovial inflammation and alleviate joint damage in inflammatory arthritis [J]. *Nat Nanotechnol*, 2018, 13(12):1182-1190.
  - [21] LI R, HE Y, ZHU Y, et al. Route to rheumatoid arthritis by macrophage-derived microvesicle-coated nanoparticles [J]. *Nano Lett*, 2019, 19(1):124-134.
  - [22] YAN F, ZHONG Z, WANG Y, et al. Exosome-based biomimetic nanoparticles targeted to inflamed joints for enhanced treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1):115.
  - [23] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4):203-212.
  - [24] SOLIMAN G A. Dietary fiber, atherosclerosis, and cardiovascular disease [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5):1155.
  - [25] MOLINARO R, BOADA C, DEL ROSAL GM, et al. Vascular inflammation: A novel access route for nanomedicine [J]. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 2016, 12(3):169-174.
  - [26] HU C, LUO R. Heart valves cross-linked with erythrocyte membrane drug-loaded nanoparticles as a biomimetic strategy for anti-coagulation, anti-inflammation, anti-calcification, and endothelialization [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(37):41113-41126.

- the CCKAR involved in the regulation of intestinal motility [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2015, 187:193-201.
- [26] NYBORG N C B, KIRK R K, DE BOER A S, et al. Cholecystokinin-1 receptor agonist induced pathological findings in the exocrine pancreas of non-human primates[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 399:115035.
- [27] KHAN D, VASU S, MOFFETT R C, et al. Expression of gastrin family peptides in pancreatic islets and their role in  $\beta$ -cell function and survival[J]. *Pancreas*, 2018, 47(2):190-199.
- [28] LO C M, SAMUELSON L C, CHAMBERS J B, et al. Characterization of mice lacking the gene for cholecystokinin [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294 (3): R803-810.
- [29] GAW A G, HILLS D M, SPRAGGS C F, et al. Characterization of the receptors and mechanisms involved in the cardiovascular action of sCCK-8 in the pithed rat[J]. *Br J Pharmacol*, 1995, 115(4):660-664.
- [30] MARKER J D, ROBERTS M L. Chronotropic actions of cholecystokinin octapeptide on the rat heart[J]. *Regul Pept*, 1988, 20(3):251-259.
- [31] KOIZUMI H, MOHAMMAD S, OZAKI T, et al. Intracellular interplay between cholecystokinin and leptin signalling for satiety control in rats[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):12000.
- [32] BLEVINS J E, THOMPSON B W, ANEKONDA V T, et al. Chronic CNS oxytocin signaling preferentially induces fat loss in high-fat diet-fed rats by enhancing satiety responses and increasing lipid utilization[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310 (7): R640-R658.
- [33] BI S, MORAN T H. Obesity in the otsuka long evans tokushima fatty rat: mechanisms and discoveries[J]. *Front Nutr*, 2016, 3(21):1-5.
- [34] KEPPEL HESSELINK J M. Rediscovery of ceruletide, a CCK agonist, as an analgesic drug [J]. *J Pain Res*, 2020, 13:123-130.
- [35] YANG Y, LI Q, HE Q H, et al. Heteromerization of  $\mu$ -opioid receptor and cholecystokinin B receptor through the third transmembrane domain of the  $\mu$ -opioid receptor contributes to the anti-opioid effects of cholecystokinin octapeptide[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(5):1-16.
- [36] DEMESQUITA S, HANEY W H. Effect of chronic intracerebroventricular infusion of cholecystokinin on respiration and sleep[J]. *Brain Res*, 1986, 378(1):127-132.
- (收稿日期:2021-03-12 修回日期:2021-07-28)
- 
- (上接第 3570 页)
- [27] GAO C, HUANG Q, LIU C. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2622.
- [28] WANG Y, ZHANG K, LI T, et al. Macrophage membrane functionalized biomimetic nanoparticles for targeted anti-atherosclerosis applications[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1):164-180.
- [29] BOADA C, ZINGER A, TSAO C, et al. Rapamycin-loaded biomimetic nanoparticles reverse vascular inflammation[J]. *Circ Res*, 2020, 126 (1):25-37.
- [30] WIERSINGA W J, RHODES A, CHENG A C, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review [J]. *JAMA*, 2020, 324 (8):782-793.
- [31] ZHANG Q, HONKO A, ZHOU J, et al. Cellular Nanosponges Inhibit SARS-CoV-2 Infectivity[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(7):5570-5574.
- [32] CORBO C, CROMER W E, MOLINARO R, et al. Engineered biomimetic nanovesicles show intrinsic anti-inflammatory properties for the treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(38):14581-14591.
- [33] TIBONI M, COPPARI S. Prunus spinosa extract loaded in biomimetic nanoparticles evokes in vitro anti-inflammatory and wound healing activities[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 11 (1):36.
- (收稿日期:2021-03-28 修回日期:2021-06-30)