Hans Journal of Biomedicine 生物医学, 2026, 16(6), 1018-1025
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/hjbm
https://doi.org/10.12677/hjbm.2026.166104

Hans汉斯

脂质体递送系统的结构设计、生物界面与动态状态转移

李智誉，马陇君*

兰州交通大学化学化工学院，甘肃 兰州

收稿日期：2026年9月18日；录用日期：2026年10月28日；发布日期：2026年11月5日

摘　要

脂质体兼具亲水性水相内腔和疏水性脂质双层，因此能够承载不同理化性质的药物，并可通过脂质组成、膜结构和表面修饰调节其体内行为。传统研究常以粒径、粒径分布、ζ电位、包封率和配体密度等指标描述脂质体，但这些指标主要反映制剂在某一时间点的物理状态。近年来的直接研究表明，脂质体从制备、灭菌和储存到接触血浆、细胞摄取及重复给药，其膜结构、表面吸附组分和载荷状态均可能发生变化。本文采用叙述性综述方法，以可核验的脂质体原始研究为主要依据，从装载与膜结构、生物界面、仿生膜工程、重复给药以及制造与质量控制等方面重新梳理脂质体递送系统。重点讨论药物－环糊精－脂质体体系、芳香化脂质体、多层多囊脂质体、蛋白冠、巨噬细胞膜包覆和细胞外囊泡－脂质体融合等研究，并结合PEG化脂质体重复给药产生的加速血液清除现象，提出“状态转移－功能保持”的分析思路。该思路并非已有公认理论，而是对现有证据的组织方式：一种结构设计的意义不能仅依据初始粒径或包封率判断，而应进一步考察其在制造、血液环境、细胞内过程和重复暴露后的功能是否仍然存在。未来研究需要加强同批次纵向表征、人源生物流体评价、重复给药免疫学研究，以及工艺参数、关键质量属性和生物效价之间的关联，从而提高脂质体研究的可重复性和转化解释力。

关键词

脂质体，膜结构，蛋白冠，靶向递送，仿生界面，PEG化，重复给药，质量源于设计

Structural Design, Biointerfaces and Dynamic State Transitions in Liposomal Delivery Systems

Zhiyu Li, Longjun Ma*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

*通讯作者。

文章引用: 李智誉, 马陇君. 脂质体递送系统的结构设计、生物界面与动态状态转移[J]. 生物医学, 2026, 16(6): 1018-1025. DOI: 10.12677/hjbm.2026.166104

Received: September 18, 2026; accepted: October 28, 2026; published: November 5, 2026

Abstract

Liposomes can accommodate hydrophilic and hydrophobic drugs within an aqueous core and lipid bilayer, respectively, while their membrane composition and surface chemistry can be engineered to alter drug retention and biological interactions. Conventional characterization often emphasizes particle size, polydispersity, zeta potential, encapsulation efficiency and ligand density, but these measurements represent a formulation at a defined time point. Experimental studies show that liposomes may undergo structural and interfacial changes during manufacturing, sterilization, storage, exposure to biological fluids, cellular uptake and repeated administration. This narrative review reorganizes evidence from verifiable liposome studies on drug-in-cyclodextrin-in-liposome systems, membrane chemistry, multilamellar-multivesicular structures, protein corona, biomimetic membrane coating, extracellular-vesicle/liposome fusion, PEGylation and manufacturing. A state-transition-function-retention perspective is proposed as an organizing framework rather than an established theory. The central implication is that formulation attributes measured at the initial state should not be treated as stable surrogates for *in vivo* performance. Instead, the intended function of a liposome should be evaluated across relevant transitions from formulation to manufacturing/storage, biofluid exposure, intracellular processing and repeated dosing. Future work should integrate longitudinal characterization of the same batch, human biofluid variability, repeat-dose immunology and process-quality attribute-bioactivity relationships, in order to enhance the reproducibility and translational interpretability of liposome research.

Keywords

Liposomes, Membrane Structure, Protein Corona, Targeted Delivery, Biomimetic Interfaces, PEGylation, Repeated Dosing, Quality by Design

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

脂质体是由一个或多个脂质双层构成的囊泡型递送系统。由于水相内腔与疏水性膜区同时存在，脂质体能够容纳亲水性和疏水性药物；通过改变脂质种类、胆固醇含量、表面聚合物和靶向配体，还可以调节膜稳定性、药物释放和体内分布。脂质体药物递送经历了较长的发展过程，已有多种脂质体制剂进入临床应用，其中 Doxil 是脂质体药物产业化和临床转化的重要案例之一[1]-[3]。因此，脂质体已经不再只是简单的“包裹容器”，而是一类能够通过结构设计改变药物暴露过程的递送平台。

然而，脂质体的复杂性也使单一终点难以完整描述其性能。粒径、PDI、ζ电位和包封率是脂质体常见的分析指标和关键质量属性[4]，但这些指标不能单独回答“制剂在血液中会变成什么样”以及“到达细胞后载荷是否仍以预期方式发挥作用”。例如，表面配体在生物介质中可能受到蛋白冠遮挡[5] [6]；PEG 化脂质体在重复给药后可能发生加速血液清除[7]-[9]；灭菌过程可能改变粒径、ζ 电位或磷脂含量[10]。这些现象说明，脂质体的功能具有明显的环境依赖性。本文因此不试图给不同脂质体设计进行简单排序，而是按照“结构设计－环境变化－功能结果”的逻辑重新组织证据。

2. 综述范围与证据原则

本文为叙述性综述，不进行系统综述意义上的全面检索和效应量合并。正文优先采用脂质体或脂质双层囊泡的原始研究；对于制造、质量控制、蛋白冠和细胞外囊泡等内容，则结合领域综述或共识文件。所有关键参考文献均以期刊官网、PubMed、PMC 或正式出版记录进行核对。需要特别强调的是，本文提出的“状态转移–功能保持”只是用于整合现有证据的分析框架，并非已经经过独立实验验证的理论。不同研究所使用的药物、脂质组成、动物模型和给药途径不同，因此不能把某一实验体系的结果直接推广到所有脂质体。

3. 药物装载与膜结构：初始优势需要结合机制理解

3.1. 药物–环糊精–脂质体：改变药物在体系中的分配方式

药物–环糊精–脂质体(drug-in-cyclodextrin-in-liposome, DCL)的核心不是在脂质体外再增加一层材料，而是把环糊精或药物/环糊精包合物纳入脂质体内部水相，使环糊精的分子包合作用与脂质体的区室化递送结合。Gerges 等 2026 年的综述指出，环糊精可作为多种疏水性活性物质的增溶和包合介质；与此同时，疏水药物若直接嵌入脂质双层，可能影响膜稳定性并受到载量限制。因此，DCL 所提供的并不是一个笼统的“稳定层”，而是改变难溶性药物在递送体系中的存在位置和结合形式[11]。

这种设计的效果并非由“是否加入环糊精”单独决定。现有 DCL 研究使用的环糊精衍生物、脂质体类型和药物性质并不相同，药物以包合物还是游离形式存在，也会影响对装载与释放结果的解释[11]。因此，评价 DCL 时，包封率应结合药物–环糊精包合状态、游离组分以及脂质体完整性共同分析，而不能把较高包封率本身等同于更好的递送性能。现有证据支持 DCL 作为难溶性药物配方设计的一种可选路径，但尚不足以据此推断其对所有疏水药物均具有普遍优势。

3.2. 膜内化学：慢释放可以由不同结构机制产生

慢释放并不对应唯一的膜物理状态。Li 等通过在磷脂酰基链中共价引入芳香基团构建芳香化脂质，并发现优化后的芳香化脂质体能够提高多类载荷的装载、降低突释并延长释放时间[12]。这一结果说明，改变脂质分子的化学结构可以直接改变脂质体的装载与释放行为。不过，该结论建立在研究所采用的特定合成磷脂和配方体系之上，不能简单外推为“增加疏水基团即可普遍提高膜稳定性”。

另一方面，Wang 等在相同碳链长度、不同不饱和程度的磷脂之间进行比较时发现，DOPC 体系虽然由低相变温度的不饱和脂质组成，却获得了更高的亲水药物装载和更慢的释放；作者的机制研究将这一现象主要归因于脂质自发形成的多层–多囊(multilamellar-multivesicular, ML/MV)结构，而不是粒径、相变温度、膜流动性或膜厚度本身[13]。这种结构相关的优势在多种亲水性小分子、肽和蛋白中均有观察；在河豚毒素的大鼠坐骨神经阻滞实验中，单次给药产生了持续 2~3 周的局部阻滞[13]。与芳香化脂质体研究放在一起看，这两项工作提示，相似的“延缓释放”表型可以由不同的结构基础产生，因此仅凭膜刚性或流动性推测释放行为并不充分。

3.3. 形貌与胞内状态：脂质体可以承载状态变化

De Franceschi 等利用胆固醇连接的 DNA 构建膜形变调节体系，使脂质体形成 stomatocyte 和 dumbbell 等非球形结构，并研究了膜颈区域的蛋白重构[14]。这一研究证明膜曲率和囊泡形貌可以通过外部结构元件进行主动调控，但其研究目的主要是膜重构与人工细胞相关问题，因此不能直接据此推出非球形脂质体具有更好的临床递送效果。

Huang 等则从载荷而非载体整体形貌入手，将刺状纳米颗粒封装于阴离子脂质体中，观察到其在溶

酶体相关环境下出现增强的聚集行为，并由此改变局部光热相关性质[15]。这类研究提示，脂质体不仅可以作为稳定的运输容器，也可以通过细胞内环境触发载荷的二次组装。换言之，脂质体设计的评价应同时考虑颗粒本身的状态变化和载荷进入细胞后的状态变化。

4. 生物界面：蛋白冠重新定义脂质体的表面身份

4.1. 蛋白冠与靶向配体的可接近性

脂质体进入血液后，表面会与蛋白质及其他生物分子发生相互作用，形成具有动态性的蛋白冠，进而可能改变颗粒的细胞识别、清除和靶向能力[5]。虽然部分经典证据来自非脂质体纳米颗粒，但其所揭示的界面规律对脂质体具有重要参考意义。例如，Salvati 等发现，转铁蛋白功能化纳米颗粒在生物介质中形成蛋白冠后，其靶向特异性明显下降[6]；相关研究还表明，蛋白吸附并非在所有情况下都意味着“失去隐身”，某些纳米载体的隐身行为本身也可能依赖特定的蛋白吸附模式[16]。

在脂质体研究中，Liang 等比较了不同配体修饰脂质体的蛋白冠组成，并分析了 ApoA4 等蛋白与肿瘤分布之间的关系[17]。这类结果说明，配体设计与蛋白冠形成并不是彼此独立的两个步骤：表面配体可能改变后续蛋白吸附，而蛋白冠又反过来影响配体的生物可接近性。因此，靶向脂质体的评价不应只报告偶联率和无血清条件下的细胞摄取，还应在含血清或血浆环境中验证靶向功能。

4.2. GA-Lipo：把蛋白冠遮挡转化为可设计变量

GA-lipo 研究提供了一种从表面化学而非单纯提高配体密度来处理蛋白冠遮挡的方案。Li 等将没食子酸修饰脂质掺入脂质双层，利用没食子酸基团与蛋白之间的非共价相互作用，使多种蛋白配体预吸附到脂质体表面；在曲妥珠单抗体系中，研究显示这种吸附方式有利于保持抗体的取向和结合位点可接近性，并且在形成蛋白冠后仍可保留靶向配体的功能[18]。

作为进一步的概念验证，作者将弱碱性的 DXd 衍生物 DXdd 远程装载入约 100 nm 的 GA-lipo，再吸附曲妥珠单抗；DXdd 包封率约为 95%，所得免疫脂质体在 HER2 阳性的 SKOV3 肿瘤模型中表现出增强的肿瘤抑制作用[18]。这些结果支持“通过界面化学维持配体可接近性”这一设计思路，但证据仍来自特定抗体、载荷和动物模型。因而，后续转化评价仍需要在不同生物流体、制备与储存条件以及独立批次中检验配体吸附稳定性和功能保持，不能由单一模型直接推及临床有效性。

4.3. 表面“偶联”不等于功能保持

Hoang 等利用 FRET 直接研究脂质体–水界面上的抗体与抗原结合，表明除了确认抗体已经偶联到脂质体表面，还可以进一步检测其抗原识别功能是否得到保留[19]。这一方法学问题对主动靶向脂质体具有普遍意义：真正有意义的指标应从“有多少配体”进一步延伸到“有多少配体可接近、能否结合受体以及在血浆环境中是否仍能结合”。因此，靶向脂质体至少应建立从配体密度、空间可接近性到受体结合和体内分布的连续证据链。

5. 仿生界面：细胞膜包覆与 EV-脂质体融合

细胞膜包覆和细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)杂化是两种相关但不同的仿生策略。Cao 等将分离的巨噬细胞膜包覆于载有 emtansine 的脂质体表面，在 4T1 乳腺癌肺转移模型中观察到转移灶靶向和抑制作用[20]。该研究证明，来源细胞的膜成分可以赋予脂质体额外的生物界面特征，但其结果属于特定来源细胞和动物模型。膜蛋白组成、方向、纯度和包覆完整性均可能成为影响重复性的变量。

Piffoux 等采用 PEG 促进 EV 与脂质体融合，形成同时含有 EV 内源成分和外源载荷的杂化囊泡；该

方法可向 EV 中引入外源亲水或疏水物质，并在一定程度上保留其内源内容物和生物学性质[21]。与完整细胞膜包覆不同，EV-脂质体融合涉及 EV 来源、分离方法、融合比例和非囊泡组分等更多变量。MISEV2023 进一步强调，EV 研究应透明报告来源、分离和表征方法，并注意非囊泡颗粒与 EV 的区分[22]。因此，仿生脂质体研究的关键问题不仅是“能否获得更高摄取”，还包括来源一致性、结构完整性、关键成分保留和批间生物效价。

6. PEG 化与重复给药：首剂表现不能代表长期使用

PEG 化是脂质体中最经典的长循环设计之一。通过在脂质体表面引入 PEG，可以改变蛋白吸附和非特异性细胞摄取，从而影响循环行为[16]。然而，PEG 化并不是与剂量和免疫历史无关的固定属性。Ishida 等早期研究发现，PEG 化脂质体重复注射可出现加速血液清除(accelerated blood clearance, ABC)，并与首剂诱导的 PEG 特异性 IgM 及补体相关过程联系起来；同时，首剂剂量和药物装载状态也会影响该现象[7]。

Børresen 等在犬肿瘤患者和大鼠研究中进一步报道，重复使用 PEG 化脂质体可出现 ABC，并指出这一现象可能改变后续脂质体的药代动力学[8]。2024 年的综述还总结了治疗诱导和预先存在的抗 PEG 抗体，并讨论其与加速清除及补体激活相关反应之间的关系[9]。需要注意的是，抗 PEG 抗体检出率受到检测方法和研究人群影响，不同研究之间的比例不能简单直接比较。

因此，对于需要多周期给药的脂质体，仅进行单剂量药代和疗效实验是不充分的。更合理的设计应在重复给药条件下同步观察药代、组织分布、抗 PEG 抗体、补体相关指标以及治疗效应，从而判断“长循环”这一初始设计是否能够在后续剂量中继续保持。

7. 灭菌、制造与质量控制：工艺不是配方之外的独立环节

脂质体制备完成后还必须经历过滤、灭菌、储存和运输等过程，而这些过程可能改变其关键质量属性。Cherdchom 等比较高压蒸汽、紫外照射和 0.2 μm 过滤对 DPPC 和 DSPC 脂质体的影响，发现灭菌方式及脂质链长度会影响粒径、ζ 电位和磷脂含量；过滤还观察到脂质损失[10]。该结果是在特定脂质和实验条件下获得的，但足以说明灭菌过程不能被简单视为“配方完成后的附加步骤”。

制造规模扩大后，混合、剪切、溶剂去除、无菌控制和批间一致性等问题会进一步突出。连续流制造研究已经尝试将脂质体形成、后处理和关键质量属性监测进行整合，以提高过程控制能力[23]。质量源于设计(quality by design, QbD)理念强调，应从关键物料属性和关键工艺参数出发，建立其与关键质量属性和最终生物效价之间的关系[24]。因此，对于复杂的仿生膜、特殊脂质和多步后处理体系，“能够在实验室制备”并不等同于“能够稳定放大生产”。

8. 从静态指标到“状态转移–功能保持”

综合上述研究，可以将脂质体递送过程理解为一系列具有不同主导约束的状态，而不是一个从制备到给药的静态对象。本文将其划分为五个操作状态：S0 为配方初态，关注膜组成、装载和表面修饰；S1 为制造、灭菌与储存态，关注工艺引起的结构变化；S2 为生物流体界面态，关注蛋白冠、补体和配体可接近性；S3 为细胞及胞内态，关注摄取、内吞、胞内释放和载荷重组；S4 为重复暴露态，关注免疫记忆、后续剂量药代和长期安全性。这里的“状态”不是热力学意义上的相，而是用于描述实验和临床过程中不同环境条件下的功能约束。

这一框架有助于解释部分看似矛盾的研究结果。例如，某种配方在 S0 可能表现为较好的初始表面特征，但进入 S2 后其界面可能因蛋白吸附而改变[5] [17]；PEG 化在首次给药时可以改变循环行为，但重

复暴露后可能受到抗 PEG 免疫反应影响[7]-[9]；某些不饱和脂质虽然通常被认为会增加膜流动性，但 2026 年的直接研究显示，其形成多层、多囊结构后反而能够显著降低亲水药物释放[13]。这些结果共同提示，单一物理指标的方向不能脱离状态和结构背景进行外推。

因此，评价脂质体设计时，更有信息量的问题应当是：设计意图是什么？对应的功能终点是什么？这一功能在下一状态是否仍然存在？如果功能消失，发生在制造、血液界面还是胞内阶段？只有把结构属性和功能终点在连续状态中对应起来，才能减少“初始表征优异但后续功能不一致”的解释困难。

9. 未来研究方向

9.1. 同批次纵向表征

未来研究可尽量使用同一批次脂质体依次完成制造后表征、储存稳定性、血浆暴露、细胞实验和必要的体内评价，而不是用不同批次分别回答这些问题。粒径、PDI、膜形貌、脂质组成、游离药物和表面功能应在关键状态点进行重复测量。这样才能更直接地定位功能变化发生在哪一步。

9.2. 提前引入人源生物流体差异

蛋白冠研究说明，不同生物介质可能产生不同的界面状态。因此，在前临床阶段可考虑使用多供者血浆或血清进行补充评价，并报告供者差异，而不是把单一血清条件视为普遍的人体环境。此类实验不能替代临床研究，但可以帮助识别对生物界面高度敏感的配方。

9.3. 将重复给药纳入长期制剂评价

对于预计需要多周期给药的脂质体，重复剂量药代、抗 PEG 抗体和补体相关指标应尽可能在开发早期纳入研究。其目的不是预设某种 PEG 化体系一定会发生 ABC，而是识别哪些配方、剂量和给药间隔会使后续剂量的体内行为发生改变。

9.4. 建立“工艺－结构－生物效价”关联

复杂脂质体的质量控制不能只依赖终产品粒径。制造研究和 QbD 研究均提示，关键工艺参数、脂质组成、粒径/PDI、载荷状态、表面组分以及生物功能之间应建立可追溯关系[23] [24]。对于仿生体系，还应增加来源材料、关键膜蛋白或 EV 标志物以及功能效价等信息。

9.5. 建立最小可比较数据集

不同脂质体论文难以横向比较的原因之一，是组成、制备、储存、体外介质和功能终点报告不一致。建议至少报告脂质组成及摩尔比、粒径和 PDI、形貌或层数、包封率及游离药物、储存和灭菌条件、含血清或血浆条件下的稳定性、关键表面功能以及体内给药剂量和时间间隔。对于仿生体系，还应报告来源、纯度、关键成分和批间效价。这样的数据集不是统一配方标准，而是提高研究可解释性和重复性的最低信息基础。

10. 结论

现有研究表明，脂质体的结构－功能关系具有明显的条件依赖性。膜内化学、层级结构和装载方式能够改变药物释放[11]-[15]；血浆蛋白能够重新塑造表面界面并影响靶向功能[5] [6] [16]-[19]；仿生膜和 EV 融合能够引入新的生物学信息[20]-[22]；重复 PEG 化暴露可能改变后续药代[7]-[9]；灭菌和制造过程也可能影响最终关键质量属性[10] [23] [24]。因此，粒径、包封率或配体密度等初始指标不能被单独视为体内性能的充分代理。

本文提出的“状态转移–功能保持”框架旨在把这些分散证据放到同一条逻辑链中：先明确设计属性，再追踪其在制造、生物流体、细胞内和重复暴露过程中的变化，最后用与设计目的直接相关的功能终点进行验证。该框架本身仍需通过未来研究检验，但它能够为脂质体研究提供一个较为清晰的提问方式。对于具有潜在转化价值的脂质体，真正需要回答的并不是“初始数据是否漂亮”，而是关键结构和功能能否在实际使用过程中被稳定地保留下来。

参考文献

[1] Allen, T.M. and Cullis, P.R. (2013) Liposomal Drug Delivery Systems: From Concept to Clinical Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **65**, 36-48. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.037

[2] Pattni, B.S., Chupin, V.V. and Torchilin, V.P. (2015) New Developments in Liposomal Drug Delivery. *Chemical Reviews*, **115**, 10938-10966. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00046

[3] Barenholz, Y. (2012) Doxil®—The First FDA-Approved Nano-Drug: Lessons Learned. *Journal of Controlled Release*, **160**, 117-134. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020

[4] Fan, Y., Marioli, M. and Zhang, K. (2021) Analytical Characterization of Liposomes and Other Lipid Nanoparticles for Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **192**, Article ID: 113642. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113642

[5] Caracciolo, G. (2015) Liposome-Protein Corona in a Physiological Environment: Challenges and Opportunities for Targeted Delivery of Nanomedicines. *Nanomedicine*: *Nanotechnology*, *Biology and Medicine*, **11**, 543-557. https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.11.003

[6] Salvati, A., Pitek, A.S., Monopoli, M.P., Prapainop, K., Bombelli, F.B., Hristov, D.R., *et al*. (2013) Transferrin-Functionalized Nanoparticles Lose Their Targeting Capabilities When a Biomolecule Corona Adsorbs on the Surface. *Nature Nanotechnology*, **8**, 137-143. https://doi.org/10.1038/nnano.2012.237

[7] Ishida, T., Atobe, K., Wang, X. and Kiwada, H. (2006) Accelerated Blood Clearance of Pegylated Liposomes upon Repeated Injections: Effect of Doxorubicin-Encapsulation and High-Dose First Injection. *Journal of Controlled Release*, **115**, 251-258. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.08.017

[8] Børresen, B., Henriksen, J.R., Clergeaud, G., Jørgensen, J.S., Melander, F., Elema, D.R., *et al*. (2018) Theranostic Imaging May Vaccinate against the Therapeutic Benefit of Long Circulating Pegylated Liposomes and Change Cargo Pharmacokinetics. *ACS Nano*, **12**, 11386-11398. https://doi.org/10.1021/acsnano.8b06266

[9] Gaballa, S.A., Shimizu, T., Ando, H., Takata, H., Emam, S.E., Ramadan, E., *et al*. (2024) Treatment-Induced and Pre-Existing Anti-Peg Antibodies: Prevalence, Clinical Implications, and Future Perspectives. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **113**, 555-578. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.11.001

[10] Cherdchom, S., Pongpirul, K., Rimsueb, N., Pienpinijtham, P. and Sereemaspun, A. (2025) Sterilization Effects on Liposomes with Varying Lipid Chains. *Nanomaterials*, **15**, Article 1478. https://doi.org/10.3390/nano15191478

[11] Gerges, P., Gerges, R., Nguewa, P., ElKhoury, N., Fourmentin, S., González-Gaitano, G., *et al*. (2026) Cyclodextrin-in-Liposome for Therapy: Advances and Challenges. *Carbohydrate Polymers*, **372**, Article ID: 124573. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2025.124573

[12] Li, Y., Ji, T., Torre, M., Shao, R., Zheng, Y., Wang, D., *et al*. (2023) Aromatized Liposomes for Sustained Drug Delivery. *Nature Communications*, **14**, Article No. 6659. https://doi.org/10.1038/s41467-023-41946-8

[13] Wang, Y., Xue, T., Torre, M., Han, Y., Shao, R. and Kohane, D.S. (2026) Ultra-Slow Release of Hydrophilic Drugs via Multilamellar-Multivesicular Liposomes Formed by Unsaturated Phospholipids. *Nature Biomedical Engineering*. https://doi.org/10.1038/s41551-026-01793-6

[14] De Franceschi, N., Pezeshkian, W., Fragasso, A., Bruininks, B.M.H., Tsai, S., Marrink, S.J., *et al*. (2022) Synthetic Membrane Shaper for Controlled Liposome Deformation. *ACS Nano*, **17**, 966-978. https://doi.org/10.1021/acsnano.2c06125

[15] Huang, L., Mao, X., Liu, B., Fan, Z., Li, J., Fan, C., *et al*. (2024) Programming Intracellular Clustering of Spiky Nanoparticles via Liposome Encapsulation. *ACS Nano*, **18**, 8051-8061. https://doi.org/10.1021/acsnano.3c11152

[16] Schöttler, S., Becker, G., Winzen, S., Steinbach, T., Mohr, K., Landfester, K., *et al*. (2016) Protein Adsorption Is Required for Stealth Effect of Poly(Ethylene Glycol)- and Poly(Phosphoester)-Coated Nanocarriers. *Nature Nanotechnology*, **11**, 372-377. https://doi.org/10.1038/nnano.2015.330

[17] Liang, Y., Li, X., Zhang, Y., Ding, X., Nie, W., Wang, S., *et al*. (2026) Deciphering Apolipoprotein A4 in the Protein Corona of Ligand-Modified Liposomes for Tumor Targeting and Penetration. *ACS Nano*, **20**, 11673-11691. https://doi.org/10.1021/acsnano.5c19739

[18] Li, J., Yu, J., Song, J., Zhang, Y., Li, N., Wang, Z., *et al*. (2025) Galloylated Liposomes Enable Targeted Drug Delivery by Overcoming Protein Corona Shielding. *Nature Communications*, **16**, Article No. 7926. https://doi.org/10.1038/s41467-025-63198-4

[19] Hoang, H.T., Mertens, M., Wessig, P., Sellrie, F., Schenk, J.A. and Kumke, M.U. (2018) Antibody Binding at the Liposome-Water Interface: A FRET Investigation toward a Liposome-Based Assay. *ACS Omega*, **3**, 18109-18116. https://doi.org/10.1021/acsomega.8b03016

[20] Cao, H., Dan, Z., He, X., Zhang, Z., Yu, H., Yin, Q., *et al*. (2016) Liposomes Coated with Isolated Macrophage Membrane Can Target Lung Metastasis of Breast Cancer. *ACS Nano*, **10**, 7738-7748. https://doi.org/10.1021/acsnano.6b03148

[21] Piffoux, M., Silva, A.K.A., Wilhelm, C., Gazeau, F. and Tareste, D. (2018) Modification of Extracellular Vesicles by Fusion with Liposomes for the Design of Personalized Biogenic Drug Delivery Systems. *ACS Nano*, **12**, 6830-6842. https://doi.org/10.1021/acsnano.8b02053

[22] Welsh, J.A., Goberdhan, D.C.I., O'Driscoll, L., Buzas, E.I., Blenkiron, C., Bussolati, B., *et al*. (2024) Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles (MISEV2023): From Basic to Advanced Approaches. *Journal of Extracellular Vesicles*, **13**, e12404. https://doi.org/10.1002/jev2.12404

[23] Sheybanifard, M., Guerzoni, L.P.B., Omidinia-Anarkoli, A., De Laporte, L., Buyel, J., Besseling, R., *et al*. (2023) Liposome Manufacturing under Continuous Flow Conditions: Towards a Fully Integrated Set-Up with In-Line Control of Critical Quality Attributes. *Lab on a Chip*, **23**, 182-194. https://doi.org/10.1039/d2lc00463a

[24] Atre, P. and Rizvi, S.A.A. (2024) A Brief Overview of Quality by Design Approach for Developing Pharmaceutical Liposomes as Nano-Sized Parenteral Drug Delivery Systems. *RSC Pharmaceutics*, **1**, 675-688. https://doi.org/10.1039/d4pm00201f