

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.10.010

· 综述 ·

# pH敏感载药系统应用于头颈部鳞状细胞癌治疗的研究进展

何泓志, 程磊, 李博磊

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科, 四川成都(610041)

**【摘要】** 头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是一种常见的肿瘤类型。目前针对头颈部鳞状细胞癌的治疗手段以手术治疗、放疗、化疗为主,然而这些治疗手段未能取得令人满意的治疗效果。pH敏感载药系统是利用环境pH的刺激产生相应的物理结构或化学性质变化,从而调控药物释放的一种环境刺激响应型载药系统,是载药系统研究领域的热点之一。目前在HNSCC治疗中使用pH敏感载药系统的药物包括阿霉素、紫杉醇类药物、5-氟尿嘧啶、顺铂等,在临床前研究中表现出良好的稳定性、肿瘤靶向性、释药可控性,极具临床转化价值。目前pH敏感载药系统仍面临粒径难以调控、载药量少、可能引起免疫反应等问题,因此pH敏感载药系统仍在不断改进中。本文从pH敏感载药系统用于HNSCC治疗的理论基础和研究进展两方面进行综述。

**【关键词】** pH敏感性; 载药系统; 靶向治疗; 药物控释; 头颈部鳞状细胞癌; 口腔鳞状细胞癌; 肿瘤微环境; 化疗; 耐药性; 质子化基团; pH敏感化学键

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)10-0746-05

**【引用著录格式】** 何泓志,程磊,李博磊. pH敏感载药系统应用于头颈部鳞状细胞癌治疗的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(10): 746-750. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2022.10.010.



微信公众号

**Research progress on pH-sensitive drug delivery systems in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma** HE Hongzhi, CHENG Lei, LI Bolei. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Conservative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: LI Bolei, Email: libolei7@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503584

**【Abstract】** Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a common tumor type. At present, surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy are the main treatments for HNSCC, but these treatments have not achieved satisfactory results. The pH-sensitive drug delivery system is an environmental stimuli-responsive drug delivery system that utilizes the stimulation of environmental pH to produce corresponding changes in physical structure or chemical properties, thereby regulating drug release. This delivery system is the focus of the research field of drug delivery systems. At present, the drugs used in the pH-sensitive drug delivery system in the treatment of HNSCC include adriamycin, taxanes, 5-fluorouracil, and cisplatin, and have shown good stability, tumor targeting, and drug release controllability in preclinical studies. This demonstrates great value in clinical transformation. At present, the pH-sensitive drug delivery system faces issues such as difficulty in particle size control, low drug loading, and possible immune response reactivity. Therefore, the pH-sensitive drug delivery system is still being improved. This article reviews the theoretical basis and research progress of the pH-sensitive drug delivery system in the treatment of HNSCC.

**【Key words】** pH sensitivity; drug delivery system; targeted therapy; controlled drug release; head and neck

**【收稿日期】** 2021-09-18; **【修回日期】** 2021-11-15

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(82071106); 国家重点研发计划项目(2017YFC0840107)

**【作者简介】** 何泓志, 硕士研究生, Email: hehongzhi97@163.com

**【通信作者】** 李博磊, 助理研究员, 博士, Email: libolei7@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503584

squamous cell carcinoma; oral squamous cell carcinoma; tumor microenvironment; chemotherapy; drug resistance; protonated group; acid-labile chemical bond

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(10): 746-750.**

**【Competing interests】** The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China( No. 82071106) and National Key R&D Projects (No. 2017YFC0840107).

头颈部肿瘤是较常见的肿瘤类型,每年新发病例约90万,占全部肿瘤新发病例约5%,其中鳞状细胞癌是最常见的肿瘤组织类型之一<sup>[1-2]</sup>。目前针对头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的治疗手段主要为手术治疗、化疗、放疗等单独或联合治疗,然而其治疗效果并不理想。化疗是除手术治疗外最重要的治疗手段之一,然而传统化疗药物组织选择性差,对正常细胞具有明显的细胞毒性<sup>[3]</sup>。

pH敏感载药系统从传统载药系统改进而来,利用环境pH的刺激产生相应的物理结构或化学性质变化,从而调控药物释放。pH敏感载药系统充分利用肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)呈弱酸性的特点,在特定pH环境下释放药物,增加靶区药物浓度。目前pH敏感载药系统尚未在HNSCC临床诊疗工作中大量应用,但其在临床前研究中表现出良好的稳定性、肿瘤靶向性以及释药可控性,有效减少肿瘤耐药现象及不良反应的发生,在HNSCC治疗方面显示出巨大的潜在应用价值,目前部分pH敏感载药系统也在进行临床试验中<sup>[4]</sup>。本文对pH敏感载药系统用于HNSCC治疗中的应用研究进展进行综述。

## 1 pH敏感载药系统用于HNSCC治疗的理论基础

### 1.1 HNSCC肿瘤微环境pH特点

TME指肿瘤细胞存在的周围微环境,包括周围的血管、细胞外基质、各种非肿瘤细胞和信号分子等。由于肿瘤细胞特殊的生物学特性,TME也表现出与正常组织显著不同的病理生理特征,TME呈弱酸性是其显著特征之一。Becelli等<sup>[5]</sup>测定了舌部、颊部、上颌结节等部位鳞状细胞癌的胞内外平均pH值,结果显示这些部位鳞状细胞癌细胞胞内内涵体、溶酶体等细胞器pH值多介于4.5~5.0之间,而TME的pH值介于6.5~7.2之间,相较于正常组织pH值7.0~7.4低。目前研究表明,酸性TME是多种机制综合作用的结果。由于癌细胞的快速增殖超过了血液供应,氧气和营养供应不

足,从而导致肿瘤细胞通过糖酵解提供能量。在HNSCC组织中,HNSCC细胞通过上调缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )表达,激活葡萄糖转运蛋白<sup>[6]</sup>、糖酵解相关酶<sup>[7]</sup>、单羧酸转运蛋白等基因转录,从而增加葡萄糖摄入,通过糖酵解途径产生乳酸并将其排出。此外,HNSCC<sup>[8]</sup>和口腔鳞状细胞癌<sup>[9]</sup>中可发生反向Warburg效应,即肿瘤细胞可诱导TME中的肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)发生Warburg效应,CAF产生的高能代谢物“反哺”肿瘤细胞,促进肿瘤细胞增殖及血管生成。由于肿瘤细胞的高组织压及缺少淋巴引流,乳酸不能及时清理而在肿瘤细胞外累积。在这些机制的综合作用下,酸性TME环境重塑细胞外基质,促使HNSCC细胞免疫逃逸,增加肿瘤细胞局部侵袭、转移和对治疗的抵抗力。

### 1.2 pH敏感载药系统响应于HNSCC肿瘤微环境的原理

pH敏感载药系统的释药过程主要包括以下两步:①接受外环境pH刺激并通过高通透性与滞留效应介导的“被动靶向”途径和(或)配体介导的“主动靶向”途径递送至肿瘤位点;②经过肿瘤细胞内吞后,在溶酶体或内涵体的酸性环境下利用质子海绵效应发生内涵体或溶酶体逃逸,避免药物在更低的pH条件下降解,促使药物释放到细胞质或细胞核中。针对HNSCC的TME呈弱酸性的特点,研究者设计了引入质子化基团及引入pH敏感化学键两种释药形式。

引入质子化基团是利用具有可电离化学基团的聚合物构建载体,在生理pH下聚合物保持去质子化,达到释药pH阈值时聚合物发生质子化或电荷翻转,引起载体的构型变化及疏水性能的增强,促使载体被HNSCC细胞摄取。含质子化基团的载药系统进一步通过质子海绵效应促使溶酶体或内涵体膜破裂并在HNSCC细胞内释药。氨基酸聚合物是最常见的一类携带可电离化学基团的聚合物。大部分氨基酸带有氨基、羧基等可电离基团,

一些氨基酸还带有磺胺基<sup>[10]</sup>、咪唑基<sup>[11]</sup>。这些氨基酸的聚合物通过侧链质子化增强疏水性能,提高与脂质膜的融合能力,同时这些聚合物具有良好的DNA结合能力及细胞核物质递送等特点,使其成为安全有效的基因载体<sup>[12]</sup>。多糖是另一类携带可电离化学基团的物质,目前纤维素<sup>[13]</sup>、壳聚糖<sup>[14]</sup>、海藻酸<sup>[15]</sup>、瓜尔胶<sup>[16]</sup>等多糖也常用于制备pH敏感载药系统。相较于氨基酸聚合物,这些多糖具有更好的生物相容性、生物可降解性及低细胞毒性。除氨基酸聚合物及多糖外,一些人工合成的有机高分子材料也可作为pH敏感载药系统载体。这些人工合成的高分子可在pH值为5.5或更低的条件下降解,促进药物在溶酶体或内涵体等酸性细胞器中释放。聚酰胺-胺型树枝状高分子(polyamidoamine dendrimer, PAMAM)是一种具有高度分支三维骨架结构的大分子,其末端具有丰富的基团,可作为药物、基因、造影剂的载体。多项研究表明,PAMAM在胞内细胞器酸性环境及胞外酸性环境下均有良好的释药性能<sup>[17]</sup>。

在聚合物内引入pH敏感化学键是另一种构建pH敏感载药系统的方法。常见的pH敏感化学键包括胺键、酯键、酰胺键、亚胺键等,这些pH敏感化学键可用于构建纳米载体或连接载药系统及药物形成前药<sup>[18]</sup>。在特定pH范围下,pH敏感化学键断裂可导致药物与载体分离或载药系统解体,促进载药系统释药或保护性外壳分离。聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)外壳是一种常用的载药系统保护性外壳。尽管它的存在可保护载药系统,但其亦可阻碍载药系统与肿瘤细胞膜融合,这种现象被称为“PEG窘境”。为解决这一问题,研究者使用pH敏感化学键修饰载体或连接PEG与药物,使得PEG外壳在特定pH下与载体或药物分离<sup>[18]</sup>。

## 2 pH敏感载药系统在HNSCC治疗中的应用

### 2.1 单刺激响应型pH敏感载药系统

现阶段pH敏感载药系统在HNSCC方面的研究以单刺激响应型pH敏感载药系统为主。单刺激响应型pH敏感载药系统仅对pH刺激做出响应,是pH敏感载药系统中最为典型的一种类型。与传统载药系统类似,单刺激响应型pH敏感载药系统包括载体、药物、配体、保护性外壳等四大部分。

载体构成单刺激响应型pH敏感载药系统中的主体,具有响应肿瘤微环境pH刺激的功能。在HNSCC方面的研究中,pH敏感载药系统所使用的载体类型包括纳米颗粒、纳米胶束、脂质体、水凝胶等,这些材料具有良好的稳定性、生物相容性、

生物可降解性<sup>[19]</sup>。其中一些载体还具有独特的优势,例如中空介孔二氧化硅纳米颗粒具有较大的表面积、多孔的结构及可功能化修饰的表面,是良好的药物载体;脂质体可通过电荷翻转作用与肿瘤细胞脂质膜融合,促使载药系统在HNSCC细胞内释药<sup>[10]</sup>;石墨烯量子点是一种具有良好的药物负载能力新型载体,其极小的尺寸使其负载药物后仍能穿透核孔复合体并释药<sup>[20]</sup>。

治疗HNSCC药物是pH敏感载药系统中的关键部分,是用以杀伤肿瘤细胞的“武器”。pH敏感载药系统所递送的治疗HNSCC药物主要有阿霉素、紫杉醇类药物、5-氟尿嘧啶、顺铂等,这些药物通过离子键、共价键、氢键、疏水作用等方式结合于载体表面或内部,在酸性条件下,药物通过与载体解离或载体解体的方式释放至HNSCC细胞中<sup>[21]</sup>。基于载体具有丰富的残基这一特点,研究者利用其共递送不同作用机制的药物以提高抗肿瘤治疗效果,减少化疗不良反应的发生。这些药物不仅能放大共递送药物的疗效,抑制HNSCC细胞生长、转移及肿瘤的血管生成<sup>[22]</sup>,还能作为配体与肿瘤细胞表面的受体特异性结合,增强载药系统的靶向性<sup>[23]</sup>。此外,共递送药物能有效减少阿霉素、顺铂等传统化疗药物所引发的肿瘤耐药现象,提高肿瘤细胞对传统化疗药物的敏感性,更有效地杀伤肿瘤细胞。

保护性外壳是pH敏感载药系统的重要组成部分,不仅可作为封盖系统用于封闭载药系统的孔隙,防止药物流失;其良好的亲水性还能使得载药系统在血液循环中保持稳定,避免载药系统暴露而被体内免疫系统识别及吞噬。目前最常见的保护性外壳为PEG外壳,然而一些动物实验及临床试验表明PEG可引起免疫反应,且在重复注射后诱发加速血液清除现象<sup>[24]</sup>。为改善这一状况,研究者开始寻求一种具有良好生物相容性的PEG替代品。Shanavas等<sup>[14]</sup>合成了一种壳聚糖-叶酸结合物,这种结合物具有pH敏感性及靶向性,且能避免载药系统被单核/巨噬细胞内吞,具有良好的保护作用。配体是pH敏感载药系统的另一重要组成部分。配体介导的“主动靶向”给药途径能与“被动靶向”给药途径协同作用,使pH敏感载药系统具有更好的肿瘤靶向性。叶酸受体在多种HNSCC细胞中均有过表达,研究者将叶酸接于保护性外壳或直接接于载体表面,有效提高了pH敏感载药系统的靶向性<sup>[15]</sup>。除叶酸外,多肽也是pH敏感载药系统的常用配体,例如HN-1是一种由12个氨基酸组成的多肽,具有很强的靶向及穿透HNSCC

细胞的能力<sup>[18]</sup>。

## 2.2 双(多)重刺激响应型pH敏感载药系统

为了进一步减少药物流失,调控药物释放,研究者在单刺激响应型pH敏感载药系统基础上开发出双(多)重刺激响应型pH敏感载药系统。pH/氧化还原双重敏感载药系统是最为常见的双重敏感载药系统之一。肿瘤细胞核及细胞质具有大量的还原型谷胱甘肽,因此肿瘤细胞内具有很强的还原性。Huang等<sup>[17]</sup>在pH敏感载药系统中加入谷胱甘肽敏感剂,在HNSCC细胞内谷胱甘肽作用下,谷胱甘肽敏感剂内部二硫键断裂,促使载体解体及药物释放。除内源性刺激响应型载药系统外,外源性刺激响应型载药系统因其不受个体内环境差异影响,人为可控等优势而备受青睐。头颈部解剖结构对于放疗、光动力治疗、光热疗法等治疗手段具有操作便利性,这使得pH/光双重敏感载药系统应用于HNSCC治疗成为可能。目前已有金纳米颗粒<sup>[25]</sup>、焦脱镁叶绿酸-a<sup>[26]</sup>等光敏剂用于HNSCC光动力治疗或光热治疗的报道。

多重敏感载药系统是近年来出现的新型载药系统,这种载药系统结合了外源性刺激响应型载药系统及内源性刺激响应型载药系统的特点。Jin等<sup>[27]</sup>设计了一种pH/光/活性氧基团三重敏感载药系统,其中介孔二氧化硅纳米颗粒通过铁离子与金纳米颗粒相连形成纳米配合物。金纳米颗粒可作为光热治疗剂和封盖系统;铁离子配位键在pH值为5.5的条件下断裂,促使药物快速释放;铁离子通过Fenton反应催化HNSCC细胞中的过氧化氢分解,通过产生大量羟基自由基杀伤肿瘤细胞。这种多重刺激响应型pH敏感载药系统充分利用了TME的特点,并将化疗及光热疗法有效结合,未来有望应用于临床治疗。

## 2.3 诊疗一体化pH敏感载药系统

近年来,随着纳米材料技术的飞速发展,许多载药系统在抗肿瘤诊疗方面呈现一体化趋势,即载药系统在提供影像学诊断的同时进行释药。许多载体具有丰富的官能团,造影剂可通过这些官能团结合至载体上,使得载药系统具备影像学诊断功能。一些pH敏感载药系统使用的载体本身便具有显像作用,如上转换纳米颗粒可用于近红外成像<sup>[15]</sup>,中空介孔二氧化锰纳米球壳<sup>[14]</sup>及超顺磁性氧化铁纳米颗粒<sup>[24]</sup>可作为核磁共振造影剂等。另一些载药系统则通过结合造影剂发挥显像作用,这些造影剂通常还可用于光热治疗或光动

力治疗中<sup>[28]</sup>。这些pH敏感载药系统不仅能在TME酸性条件下调控药物释放,还能在造影剂的辅助下动态监测肿瘤的治疗效果。

## 3 总结与展望

pH敏感载药系统是利用环境pH的刺激产生相应的物理结构或化学性质变化,从而调控药物释放的一种环境刺激响应型载药系统。鉴于HNSCC组织TME弱酸性的特点,研究者设计了用于HNSCC治疗的单刺激响应型pH敏感载药系统,其在临床前研究中显示出优异的靶向抗HNSCC效果。近年来,双(多)重刺激响应型pH敏感载药系统及诊疗一体化pH敏感载药系统也被用于HNSCC的治疗中。总体上,pH敏感载药系统的发展呈现功能多样化、应激智能化、制备标准化及规模化的趋势。目前已有部分pH敏感载药系统应用于临床或处于临床实验阶段。然而TME环境具有组织及个体差异,具有不稳定性及不可控性,这使得大部分用于HNSCC治疗的pH敏感载药系统仍处于体外实验及动物实验阶段。此外,pH敏感载药系统还面临粒径难以调控、载药量少、可能引起免疫反应等问题。尽管pH敏感载药系统尚未在HNSCC临床诊疗工作中大量应用,但在HNSCC治疗方面已显示出巨大的潜在应用价值。

**【Author contributions】** He HZ wrote and revised the article. Cheng L, Li BL reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
- [3] 曾飞, 卢洁, 孙仁浩, 等. 程序性死亡受体-1及其配体抑制剂在头颈部鳞状细胞癌免疫治疗的研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2021, 29(10): 706-710. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.10.010.  
Zeng F, Lu H, Sun RH, et al. Research progress on programmed death receptor 1/ligand 1 inhibitor in immunotherapy of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2021, 29(10): 706-710. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.10.010.
- [4] Chawla SP, Goel S, Chow W, et al. A phase 1b dose escalation trial of NC-6300 (nanoparticle epirubicin) in patients with advanced solid tumors or advanced, metastatic, or unresectable soft-tissue sarcoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4225-4232. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0591.

- [5] Becelli R, Renzi G, Morello R, et al. Intracellular and extracellular tumor pH measurement in a series of patients with oral cancer [J]. *J Craniofac Surg*, 2007, 18(5): 1051-1054. doi: 10.1097/scs.0b013e3180de63eb.
- [6] Chandel V, Raj S, Kumar P, et al. Metabolic regulation in HPV associated head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118236. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118236.
- [7] Kurihara-Shimomura M, Sasahira T, Nakashima C, et al. The multifarious functions of pyruvate kinase M2 in oral cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2907. doi: 10.3390/ijms19102907.
- [8] Kumar D, New J, Vishwakarma V, et al. Cancer-associated fibroblasts drive glycolysis in a targetable signaling loop implicated in head and neck squamous cell carcinoma progression[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(14): 3769-3782. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1076.
- [9] Jiang E, Xu Z, Wang M, et al. Tumoral microvesicle-activated glycometabolic reprogramming in fibroblasts promotes the progression of oral squamous cell carcinoma[J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 5690-5703. doi: 10.1096/fj.201802226R.
- [10] Datz S, Argyo C, Gattner M, et al. Genetically designed biomolecular capping system for mesoporous silica nanoparticles enables receptor-mediated cell uptake and controlled drug release[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(15): 8101-8110. doi: 10.1039/c5nr08163g.
- [11] Du JB, Cheng Y, Teng ZH, et al. pH-triggered surface charge reversed nanoparticle with active targeting to enhance the antitumor activity of doxorubicin[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(5): 1711-1722. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00158.
- [12] Li H, Fu C, Miao X, Li Q, et al. Multifunctional magnetic co-delivery system coated with polymer mPEG-PLL-FA for nasopharyngeal cancer targeted therapy and MR imaging[J]. *J Biomater Appl*, 2017, 31(8): 1169-1181. doi: 10.1177/0885328217692964.
- [13] Liang H, He L, Zhou B, et al. Folate-functionalized assembly of low density lipoprotein/sodium carboxymethyl cellulose nanoparticles for targeted delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 156: 19-28. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.05.004.
- [14] Shanavas A, Sasidharan S, Bahadur D, et al. Magnetic core-shell hybrid nanoparticles for receptor targeted anti-cancer therapy and magnetic resonance imaging[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017, 486: 112-120. doi: 10.1016/j.jcis.2016.09.060.
- [15] Tawfik SM, Sharipov M, Huy BT, et al. Naturally modified nonionic alginate functionalized upconversion nanoparticles for the highly efficient targeted pH-responsive drug delivery and enhancement of NIR imaging[J]. *J Ind Eng Chem*, 2018, 57: 424-435. doi: 10.1016/j.jiec.2017.08.051.
- [16] Praphakar RA, Jeyaraj M, Mehnath S, et al. A pH-sensitive guar gum-grafted-lysine- $\beta$ -cyclodextrin drug carrier for the controlled release of 5-fluorouracil into cancer cells[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(10): 1519-1530. doi: 10.1039/c7tb02551c.
- [17] Huang J, Huang W, Zhang Z, et al. Highly uniform synthesis of Selenium nanoparticles with EGFR targeting and tumor microenvironment-responsive ability for simultaneous diagnosis and therapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(12): 11177-11193. doi: 10.1021/acsami.8b22678.
- [18] Wang Y, Wan G, Li Z, et al. PEGylated doxorubicin nanoparticles mediated by HN-1 peptide for targeted treatment of oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Pharm*, 2017, 525(1): 21-31. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.027.
- [19] Kim SK, Youn YS, Oh KT, et al. Development of pH-responsive starch-glycol chitosan nanogels for proapoptotic (KLAFLAK)2 peptide delivery[J]. *J Bioact Compat Pol*, 2017, 32(4): 345-354. doi: 10.1177/0883911516676848.
- [20] Wei Z, Yin X, Cai Y, et al. Antitumor effect of a Pt-loaded nanocomposite based on graphene quantum dots combats hypoxia-induced chemoresistance of oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 1505-1524. doi: 10.2147/IJN.S156984.
- [21] Sunoqrot S, Al-Shalabi E, Messersmith PB. Facile synthesis and surface modification of bioinspired nanoparticles from quercetin for drug delivery[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(10): 2656-2666. doi: 10.1039/c8bm00587g.
- [22] Tan G, Zhong Y, Yang L, et al. A multifunctional MOF-based nanohybrid as injectable implant platform for drug synergistic oral cancer therapy[J]. *Chem Eng J*, 2020, 390(2020): 124446. doi: 10.1016/j.cej.2020.124446.
- [23] Zhu M, Chen S, Hua L, et al. Self-targeted salinomycin-loaded DSPE-PEG-methotrexate nanomicelles for targeting both head and neck squamous cell carcinoma cancer cells and cancer stem cells [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 12(4): 295-315. doi: 10.2217/nmm-2016-0382.
- [24] Ishida T, Kiwada H. Accelerated blood clearance (ABC) phenomenon upon repeated injection of PEGylated liposomes[J]. *Int J Pharm*, 2008, 354(1/2): 56-62. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.11.005.
- [25] Liu Z, Shi J, Zhu B, et al. Development of a multifunctional Gold nanoplatfor for combined chemo-photothermal therapy against oral cancer[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2020, 15(7): 661-676. doi: 10.2217/nmm-2019-0415.
- [26] Yan T, He J, Liu R, et al. Chitosan capped pH-responsive hollow mesoporous silica nanoparticles for targeted chemo-photo combination therapy[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 231: 115706. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115706.
- [27] Jin R, Liu Z, Bai Y, et al. Core-Satellite mesoporous silica-gold nanotheranostics for biological stimuli triggered multimodal cancer therapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(31): 201801961. doi: 10.1002/adfm.201801961.
- [28] Li H, Chen Y, Li Z, et al. Hemoglobin as a smart pH-sensitive nanocarrier to achieve aggregation enhanced tumor retention[J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(6): 2007-2013. doi: 10.1021/acs.biomac.8b00241.

(编辑 周春华)



官网