

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

基于纳米材料的刺激响应策略在肿瘤治疗中的研究进展

程凯, 周洁, 陈钰, 陈道桢

引用本文:

程凯, 周洁, 陈钰, 等. 基于纳米材料的刺激响应策略在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(09): 841–846.

CHENG Kai, ZHOU Jie, CHEN Yu, et al. Progress of Stimulation Response Strategy Based on Nanomaterials in Tumor Therapy[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(09): 841–846.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0285>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

新型二维纳米材料联合超声相关生物医学技术在肿瘤诊疗中的应用进展

Current Application of Two-Dimensional Nanomaterials Combined with Ultrasound-related Biomedical Technology in Cancer Therapy and Diagnosis

肿瘤防治研究. 2019, 46(6): 561–566 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1625>

肿瘤的光遗传学治疗

Optogenetics Therapy of Human Cancers

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1023–1026 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0642>

PD1/PD-L1激活促进癌症发生、发展和转移的研究进展

Novel Findings on Activation of PD1/PD-L1 that Contributes to Cancer Development and Metastasis

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 423–427 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0087>

基于能量代谢的抗肿瘤药物研究进展

Research Progress of Tumor Metabolism for Antitumor Drugs

肿瘤防治研究. 2017, 44(3): 231–235 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.03.015>

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3在肿瘤免疫中的研究进展

Advances of T cell Immunoglobulin Mucin-3 in Tumor Immunity

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 701–705 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0233>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0285

• 综述 •

基于纳米材料的刺激响应策略在肿瘤治疗中的研究进展

程凯, 周洁综述, 陈钰, 陈道桢审校

Progress of Stimulation Response Strategy Based on Nanomaterials in Tumor Therapy

CHENG Kai, ZHOU Jie, CHEN Yu, CHEN Daozhen

*Department of Laboratory, Wuxi Hospital for Maternal and Child Health Care Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China**Corresponding Author: CHEN Daozhen, E-mail: chendaozhen@163.com*

Abstract: Most of the conventional chemotherapeutic agents against cancer have poor targeting and efficacy. With the development of nanomedicine, it is found that the stimulating response strategy based on nanomaterials can promote the gather, ingest and release of chemotherapeutic drugs in tumors through the response conditions of pH, redox, ROS and enzymes of the tumor microenvironment and external light, magnetic and other response conditions, thereby improving the safety and killing effect of the drug. This paper reviews the common nanomaterial-based stimulation response strategies and their role in tumor therapy, to provide some references for clinical application and future research.

Key words: Nanomedicine; Stimulation response; Tumor treatment

摘要: 化疗作为肿瘤主要的治疗方法具有靶向性差、不良反应严重等缺点。随着纳米医学的不断发展, 研究发现基于纳米材料的刺激响应策略可以通过肿瘤微环境的pH、氧化还原、ROS和酶等响应条件以及外部的光、磁等响应条件促进化疗药物在肿瘤内的聚集、摄取和释放, 从而提高药物的安全性和杀伤效果。本文综述了常见的基于纳米材料的刺激响应策略及其在肿瘤治疗中的作用, 为其在临床应用以及未来的研究发展提供一定参考。

关键词: 纳米医学; 刺激响应; 肿瘤治疗

中图分类号: R730.5

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

癌症是导致人类死亡的重要原因之一, 化疗仍是治疗癌症的主要方法之一。常规化学药物递送方法具有非特异性生物分布和低选择性的缺点, 故体内正常细胞也暴露于化疗药物的毒性作用下, 甚至大多情况下, 仅有一小部分药物到达肿瘤部位发挥作用^[1]。许多化疗药物对心、肺和肾具有长期毒副作用^[2]。此外, 大多数化疗药物具有水溶性差^[3]、稳定性差^[4]以及反复接触后产生多药耐药性^[5]的特点, 进而导致肿瘤的转移和复发。因此, 亟待开发新的药物递送系统以克服这些缺点从而提高肿瘤治

疗的功效^[6]。鉴于此, 纳米技术已被广泛研究并用于癌症的诊断和治疗中, 目前已经开发出各种生物相容好、可生物降解的材料, 包括嵌段共聚物^[7]、脂质体^[8]、树枝状大分子^[9]、水凝胶^[10]、外泌体^[11]和蛋白质^[12]等, 但如何高效靶向肿瘤细胞以及在到达靶向肿瘤部位后控制药物释放是目前存在的一个巨大挑战。因此, 科学家们开发了多种刺激响应性纳米材料, 其能够响应肿瘤微环境(TME)或外部触发器中呈现的各种刺激, 进而有效靶向并释放运载药物。与传统的聚合物纳米载体相比, 刺激响应性纳米材料可以成功降低药物释放剂量频率, 将肿瘤细胞部位药物浓度保持更长的时间。本文综述了近年来用于肿瘤治疗的常用刺激响应策略纳米材料以及探讨未来可能的发展方向。

1 纳米材料刺激响应性策略

纳米材料的刺激响应性策略是根据设计不同结构、性质的纳米材料, 针对不同的条件发生构

收稿日期: 2019-03-12; 修改日期: 2019-06-14

基金项目: 国家自然科学基金(81372480); 江苏省自然科学基金(BK20171148); 江苏省卫计委面上科研课题(H2018114)

作者单位: 214002 无锡, 南京医科大学附属无锡市妇幼保健院检验科

通信作者: 陈道桢, E-mail: chendaozhen@163.com

作者简介: 程凯(1995-), 男, 硕士在读, 主要从事临床肿瘤学的研究

象变化以释放其包载的药物起到对肿瘤的杀伤作用。主要分为针对体内肿瘤微环境如pH、氧化还原、ROS、酶以及温度等响应和针对外环境条件如光、磁和超声等响应。

1.1 内源性刺激响应策略

1.1.1 pH响应性策略 肿瘤细胞微环境的pH值（弱酸性，pH6.5~7.2）低于正常组织和血液（pH 7.4）且肿瘤细胞内内涵体和溶酶体的pH进一步降低（pH4.0~6.0）^[13]。因此，研究人员设计pH响应策略递送药物，在生理pH下稳定，通过感知肿瘤微环境的pH变化发生膨胀、表面电荷反转或化学键断裂等，从而在肿瘤部位特异性释放运载药物，这显著增强了药物治疗效果并降低其不良反应。人们常通过连接pH响应断裂化学键制备纳米聚合物，常用的pH响应键包括2, 3-二甲基马来酸酐、苯甲基亚胺键、硫代丙酸酯键、脲键、亚胺键、原酸酯键、缩酮、柠檬酸酐、乙缩醛和环乙缩醛等。最近，Liu等^[14]设计了一种双pH响应多功能纳米系统，将酸可裂解的脲键与多柔比星（DOX）连接后缀合透明质酸（HA）以合成聚合物前药HA-DOX，随后将PHIS/R848涂覆在纳米芯外部以形成HA-DOX/PHIS/R848纳米颗粒。在肿瘤微环境pH6.5下，聚乙烯L-组氨酸（poly（L-histidine），PHIS）电离将其疏水性转变为亲水性，进而触发R848的释放以发挥免疫调节作用，随后在约pH5.5（内切/溶酶体的pH）下HA-DOX中脲键破裂，加速释放DOX以发挥细胞毒性作用。该系统可以在细胞外释放R848并将DOX靶向递送至乳腺癌细胞，从而实现免疫疗法和化学疗法对乳腺癌的协同作用。虽然pH响应性策略可以有效负载药物递送至肿瘤微环境中，但是肿瘤与周围正常组织之间的pH变化不是非常显著，且不同类型的肿瘤可能具有略微不同的pH水平。为了满足靶向肿瘤微环境和细胞内细胞器的各种应用要求，今后还需要设计出更加敏感的多重pH响应聚合物。

1.1.2 氧化还原响应性策略 GSH是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的三肽，是生化过程中的主要还原配体^[15]。GSH在肿瘤细胞质中最丰富（2~10 mmol/L），远高于其细胞外浓度（2~20 μmol/L），且肿瘤组织GSH浓度比正常组织高至少4倍^[16]。二硫键是氧化还原响应策略最常用的化学键，在体内稳定，进入肿瘤细胞质后被高浓度GSH还原为巯基，使纳米载体构象改变，释放包载的药物^[17]。Ma等^[18]将二硫键与亲水性抗癌药物多柔比星（DOX）和疏水性药物紫杉醇（PTX）

化学结合。由于其两亲性表征，前药可在微流体纳米沉淀下自组装成纳米颗粒，这种新型前药纳米粒子具有89%的超高药物负载度并在氧化还原条件下释放DOX和PTX。通过评估MDA-MB-231、MDA-MB-231/ADR和MEF细胞系中的细胞活力，观察到前药纳米颗粒能有效杀死癌细胞，并选择性地杀伤MDA-MB-231/ADR。MEF细胞由于缺乏氧化还原条件而幸免。这证实了前药纳米粒子在血液或健康细胞中没有治疗作用，但可以选择性地杀伤具有氧化还原条件的癌细胞。除二硫键以外，二硒键也是氧化还原响应性化学键且键能更小，敏感度更强。Behroozi等^[19]报道了一种基于两亲性三嵌段共聚物的新型可脱壳胶束，其中使用二硒化物作为氧化还原敏感键。二硒键位于亲水-疏水铰链处，通过氧化还原反应使胶束完全塌陷，从而在肿瘤环境中有效释放药物。该系统能够在小鼠腹膜内注射后延迟肿瘤生长并降低乳腺癌肿瘤模型中的毒性。总之，以上结果表明基于胶束的刺激响应策略非常适合药物递送。尽管人们在氧化还原刺激响应性聚合物纳米载体领域已取得显著成就，但由于复杂的生物环境和肿瘤细胞的异质性，难以实现基于氧化还原分子机制的可控性。

1.1.3 ROS响应性策略 ROS是指由人体产生的一类氧衍生化学物质，包括过氧化氢（H₂O₂），单线态氧（¹O₂），超氧化物（O₂⁻）和羟基自由基（HO·）。ROS可以通过一系列反应从一种形态转变为另一种形态^[20]。过量的ROS会增加细胞DNA突变的风险，这与多种癌细胞的进展密切相关^[21]。肿瘤细胞常处于氧化应激状态，释放过多ROS，使其耐药性增加^[22]。ROS响应性策略是使纳米给药系统与肿瘤细胞中的ROS反应，一方面实现肿瘤靶向性，另一方面可降低微环境中ROS水平，达到更好的治疗效果。Li等^[23]开发了一种ROS响应性硼酸载体，其具有装载全身血管内皮生长因子（VEGF）siRNA递送的脂质包膜，从而介导siRNA到肿瘤部位下调VEGF，产生显著抗血管生成作用和抑制体内肿瘤生长作用。Shim等^[24]合成了ROS响应性聚氨基硫缩酮（PATK）以实现前列腺癌细胞内高效、安全的基因传递，其在暴露于前列腺癌细胞中的高水平ROS时，DNA/PATK复合物被有效地分解，使细胞中DNA的细胞内释放增强。该研究表明，用癌症靶向肽功能化的ROS响应性PATK是癌症靶向基因递送安全，有效以及有前途的基因载体。此外，Xu等^[25]已成功开发出

一种新的ROS响应性和肿瘤穿透性多前体药物纳米平台,用于靶向癌症治疗。包括:(1)可以响应ROS以触发释放完整治疗分子的多前体内核;(2)聚乙二醇(PEG)外壳以延长血液循环;(3)表面编码的内化RGD(iRGD)以增强肿瘤靶向和组织穿透。这些ROS响应性NPs在体外和体内均显示出对肿瘤细胞生长的显著抑制。虽然人们在ROS响应策略领域已经取得了重大进展,但仍有一些关键问题需要解决。首先,材料应该是“无活性的”,因为ROS在健康细胞中是动态平衡的且若ROS水平急剧下降会对身体造成风险^[26]。其次,ROS响应性材料的降解速率和动态ROS浓度需要维持一种较好的平衡,这对于及时检测信号分子,按需释放负载药物起着至关重要的作用。

1.1.4 酶响应性策略 酶在生物的代谢过程中起重要作用,酶表达的失调和失活是许多疾病(包括肿瘤)的病理学基础^[27]。利用酶作为响应因素可对其底物表现出优异的选择性,产生特定的化学反应^[28]。Kumar等^[29]开发了基于介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica nanoparticle, MSN)的酶响应材料,用于结肠特异性药物递送。使用瓜尔豆胶(一种天然碳水化合物聚合物)作为覆盖层,在MSN的中孔通道内装载药物,瓜尔胶通过非共价相互作用封闭后,MSN保持其离散的纳米颗粒特性。MSN处于结肠微环境时结肠酶对瓜尔豆胶进行酶促生物降解进而释放装载药物。流式细胞术和生化测定证实释放的药物在体外结肠癌细胞系中显示出良好的抗癌活性。装载药物的系统在胃肠道的缺乏酶模拟条件下也表现出接近完美的“零释放”特性。此外,Zhang等^[30]开发了一种新型酶响应性PEG化赖氨酸胺树枝状大分子-吉西他滨结合物(Dendrimer-GEM)基纳米颗粒。其中甘氨酸苯丙氨酸亮氨酸基甘氨酸四肽(GFLG)作为可被酶切割,能够在肿瘤细胞环境中更快地释放药物,与游离药物吉西他滨相比,表现出更强的治疗效果和更低的毒性且组织学分析未观察到明显不良反应。该研究证明聚乙二醇化肽树突结构可用作肿瘤治疗的安全有效的纳米药物递送载体。然而,酶响应系统现在存在着细胞穿透性差的缺点^[31],限制了它们的临床应用。

1.2 外源性响应性策略

1.2.1 光响应性策略 研究发现,将具有适当波长的光源应用于含有光敏剂如偶氮苯、芪和三苯甲烷的聚合物或水凝胶,当发色团暴露于特定波长时,该发色团会通过光反应改变其构象,此时

包载的药物可从纳米载体中释放出来^[32]。通常,使用紫外线(Ultraviolet ray, UV)、可见光和近红外(Near infra-red, NIR)光^[33]用于光响应纳米载体的刺激物。此外,细胞摄入的光敏剂在特定光源照射下发生光化学反应,产生氧自由基、单态氧等物质或者产生热能,损伤细胞膜和血管内皮细胞,从而选择性地杀伤病变细胞达到治疗目的,这种方法主要包括光动力学^[34](Photodynamic therapy, PDT)和光热疗法(Photothermal therapy, PTT)。许多研究设计了将光敏剂递送到靶位点来增强PDT功效的智能纳米粒子,例如将光敏剂通过化学共轭或物理包封掺入各种纳米颗粒中:聚合物纳米结构^[35],蛋白质构建体^[36]和无机纳米粒子^[37],并且通过修饰肿瘤靶向配体,实现高选择性杀伤。同时,使用纳米粒子可以提高光敏剂的亲水性和光化学稳定性,这有助于提高体内运输效率和肿瘤细胞内PDT功效,与光敏剂结合的一些纳米颗粒(金纳米颗粒,量子点,上转换纳米颗粒),不仅作为药物载体,而且作为能够将能量转移到附着的光敏剂的初级光吸收剂,从而间接激活光敏剂^[38]。研究表明光热吸收剂可以转换NIR区域的光能(700~950 nm)进行有效的热疗以伤害肿瘤^[39],这种精准定位在肿瘤部位的高热可进行很好的治疗而不影响邻近的正常组织,从而大大提高治疗功效,减少不良反应。还有一些类型的纳米颗粒同时具有光动力学和光热效应,可将PDT和PTT组合用于同步光诱导进行细胞杀伤^[40]。有研究表明,轻度PTT效应能够增加细胞内PS浓度并减轻肿瘤缺氧,故PTT的组合可以大大提高PDT效果,然后产生PTT协同PDT治疗^[41]。此外,这些纳米颗粒大多数可用作荧光成像剂,从而使其在图像引导治疗和治疗监测中发挥重要作用。综上所述,多功能光响应性纳米粒子在提高抗癌功效方面具有巨大的潜力,同时可将癌症光疗的不良反应降低。

1.2.2 磁响应性策略 磁响应性策略广泛应用于肿瘤靶向和成像^[5]。与内源性刺激响应策略相比,它可以通过MRI进行远程操作,实现靶向组织的实时给药^[42]。磁响应策略常使用超顺磁氧化铁纳米粒(superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs),一般由氧化铁、四氧化三铁及其他铁氧体组成,具有粒径小和毒性低等特点^[43]。但SPIONs呈疏水性,易发生聚集,需在其表面修饰PEG, PEI和聚乙烯醇等以增加生物相容性^[44]。Sun等^[45]利用纤维连接蛋白(FBN)特异性

肽 (APTEDB) 共轭热交联超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (APTEDB-TCL-SPIONs) 负载多柔比星 (Dox) 形成Dox@APTEDB-TCL-SPIONs。通过磁共振成像指导药物传递到乳腺癌干细胞样细胞, 与非靶向的Dox @ TCL-SPION相比, Dox @ APTEDB-TCL-SPION能够更有效地将Dox递送至肿瘤, 对BCSC肿瘤产生更显著的生长抑制。Shevtsov等^[46]设计出杂化壳聚糖-葡聚糖超顺磁性纳米粒子 (CS-DX-SPIONs)。与葡聚糖包被的颗粒相比, 基于壳聚糖的纳米颗粒在U87, C6神经胶质瘤和HeLa细胞中的内化增强。纳米颗粒的保留使肿瘤图像对比度显著增强, 同时T2值显著下降, 证明磁性纳米载体不仅可以帮助将化学治疗剂靶向递送到肿瘤部位, 而且还可以使用磁共振成像 (MRI) 为诊断提供对比增强特性。此外, SPIONs可以被激发产生热量直接杀伤肿瘤细胞^[47]。Tay等^[48]构建了一个磁成像 (MPI) 诊治平台, 其中定量MPI图像使磁热疗可定位到任意选择的区域, 最大限度地减少了对肿瘤附近 (1~2 cm 距离) 的组织损伤。目前磁响应性策略的主要问题仍是难以避免细胞毒性^[49]。随着技术的发展, 使用生物安全磁响应性策略纳米材料达到对肿瘤细胞进行体外远程精准治疗有很大的发展潜力。

2 多重刺激响应策略

如前所述, 各种单一刺激响应性存在不同的难以克服的缺点。随着技术的不断进步, 研究人员把不同的刺激响应策略组合形成多重刺激响应策略以更智能, 精准的控制药物的靶向和释放。Lin等^[50]制备了一种PH和GSH双响应性纳米载体用于共同递送多西紫杉醇 (DTX) 和RUB (一种靶向肿瘤干细胞的miR-34激活剂) 治疗紫杉烷抗性 (TXR) 前列腺癌。通过将DTX封装到pH响应二异丙基氨基乙醇 (DIPAE) 和GSH响应性RUB前药缀合的胶束中来制备装载DTX的P-RUB (DTX /P-RUB) 胶束。自组装DTX/P-RUB胶束在体外表现出良好的稳定性, 并且可以通过增强的渗透性和保留 (EPR) 效应有效地靶向肿瘤。在肿瘤细胞发挥内吞作用后, 由于DIPAE的质子化和GSH诱导的二硫键裂解, 导致快速释放装载的DTX和RUB。此时RUB上调细胞内miR-34a, 影响其参与的化学抗性蛋白质的表达, 从而使肿瘤细胞对DTX敏感并进一步抑制TXR肿瘤进展。利用这种双重响应策略, 可以成功递送其他疏水性药物用于癌症治疗。Liu等^[51]开发了一种高效的近红外和pH响应羧甲基壳聚糖-功能化还

原氧化石墨烯/醛功能化聚 (乙二醇) (CMC-rGO/CHO-PEG) 水凝胶, CMC-rGO复合物的嵌入效应改善了3D水凝胶中的rGO分布, 有助于提高CMC-rGO/CHO-PEG水凝胶的光热性能, 其携带DOX可以在酸性环境 (pH=6.5) 下有效释放。因此, 这种rGO杂化的PEG水凝胶作为用于组合化学光热疗法的新型药物释放平台具有巨大潜力。此外, 光-磁双响应^[52]、磁-氧化还原双响应^[53]、氧化还原-ROS双响应^[54]等多种多刺激响应策略也被开发出来。综上所述, 通过将不同刺激响应策略结合后, 可克服前文提到的单一刺激响应存在的缺点, 起到互帮互补的作用, 这种更加先进、智能、一体化的策略是肿瘤治疗的发展方向, 具有巨大的潜能。

3 总结和展望

随着纳米技术和高分子材料技术的不断发展, 基于纳米材料的刺激响应策略在肿瘤治疗的研究也更加深入。人们利用pH、氧化还原、ROS和酶等肿瘤微环境刺激响应以及外部的光、磁等物理响应开发了更加精准, 先进、多功能的刺激响应策略, 直接靶向肿瘤组织释放运载药物, 提高了给药效率, 减少了化疗药物对正常组织细胞的毒副作用, 从而增强对肿瘤的治疗效果。但基于纳米材料的刺激响应策略在临床的应用中仍有许多亟待解决的问题如: (1) 如何全面评估纳米颗粒中成分的免疫原性、最大耐受剂量和长期毒性等安全问题; (2) 如何避免纳米载体在血液循环中过早释放药物以及到达靶向组织后释放药物缓慢的问题; (3) 如何提高制作工艺设计出高质量、可复制、大规模的纳米材料应用生产等。总之, 对于肿瘤治疗, 我们必须合理优化纳米粒子的各种物理化学特征 (包括大小、形态、电荷、扩散、稳定性、表面功能化和纳米生物体相互作用) 以及平衡复杂的级联递送 (包括血液循环、血管外渗、肿瘤穿透、细胞摄取、细胞内易位和随后在亚细胞靶位点释放)。相信随着肿瘤学和纳米医学的迅速发展, 基础实验和临床研究的不断结合以及各个领域研究者的协力研究, 以上这些问题都可以迎刃而解, 成功将治疗肿瘤的纳米刺激响应策略应用于临床。

参考文献:

- [1] 何杨, 杨润峰, 周莹莹, 等. 阿瑞匹坦对妇科恶性肿瘤化疗相关不良反应的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(11): 913-916. [He Y, Yang RF, Zhou YY, *et al.* Effect of aprepitant on chemotherapy-induced adverse reactions in gynecological malignancy

- patients[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2018, 45(11): 913-916.]
- [2] Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015, 93: 52-79.
- [3] Narvekar M, Xue HY, Eoh JY, *et al.* Nanocarrier for poorly water-soluble anticancer drugs-barriers of translation and solutions[J]. AAPS PharmSciTech, 2014, 15(4): 822-833.
- [4] Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving car t-cells forward[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(6): 370-383.
- [5] Tian X, Zhang L, Yang M, *et al.* Functional magnetic hybrid nanomaterials for biomedical diagnosis and treatment[J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2018, 10(1).
- [6] Kataoka K, Itaka K, Nishiyama N, *et al.* Smart polymeric micelles as nanocarriers for oligonucleotides and siRNA delivery[J]. Nucleic Acids Symp Ser(Oxf), 2005, (49): 17-18.
- [7] Edgar JYC, Wang H. Introduction for design of nanoparticle based drug delivery systems[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(14): 2108-2112.
- [8] Petros RA, DeSimone JM. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications[J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(8): 615-627.
- [9] Zong H, Thomas TP, Lee KH, *et al.* Bifunctional pamam dendrimer conjugates of folic acid and methotrexate with defined ratio[J]. Biomacromolecules, 2012, 13(4): 982-991.
- [10] Jeon SJ, Hauser AW, Hayward RC. Shape-morphing materials from stimuli-responsive hydrogel hybrids[J]. Acc Chem Res, 2017, 50(2): 161-169.
- [11] Barile L, Vassalli G. Exosomes: Therapy delivery tools and biomarkers of diseases[J]. Pharmacol Ther, 2017, 174: 63-78.
- [12] Wang H, Wu J, Xu L, *et al.* Albumin nanoparticle encapsulation of potent cytotoxic therapeutics shows sustained drug release and alleviates cancer drug toxicity[J]. Chem Commun (Camb), 2017, 53(17): 2618-2621.
- [13] Zou J, Zhang F, Zhang S, *et al.* Poly(ethylene oxide)-block-polyphosphoester-graft- paclitaxel conjugates with acid-labile linkages as a pH-sensitive and functional nanoscopic platform for paclitaxel delivery[J]. Adv Healthc Mater, 2014, 3(3): 441-448.
- [14] Liu Y, Qiao L, Zhang S, *et al.* Dual pH-responsive multifunctional nanoparticles for targeted treatment of breast cancer by combining immunotherapy and chemotherapy[J]. Acta Biomater, 2018, 66: 310-324.
- [15] Thambi T, Park JH, Lee DS. Stimuli-responsive polymersomes for cancer therapy[J]. Biomater Sci, 2016, 4(1): 55-69.
- [16] Choi KY, Saravanakumar G, Park JH, *et al.* Hyaluronic acid-based nanocarriers for intracellular targeting: Interfacial interactions with proteins in cancer[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2012, 99: 82-94.
- [17] Gaspar VM, Baril P, Costa EC, *et al.* Bioreducible poly(2-ethyl-2-oxazoline)-*pl*-*pe*-*ss* triblock copolymer micelles for co-delivery of DNA minicircles and doxorubicin[J]. J Control Release, 2015, 213: 175-191.
- [18] Ma X, Ozliseli E, Zhang Y, *et al.* Fabrication of redox-responsive doxorubicin and paclitaxel prodrug nanoparticles with microfluidics for selective cancer therapy[J]. Biomater Sci, 2019, 7(2): 634-644.
- [19] Behroozi F, Abdkhodaie MJ, Abandansari HS, *et al.* Engineering folate-targeting diselenide-containing triblock copolymer as a redox-responsive shell-sheddable micelle for antitumor therapy *in vivo*[J]. Acta Biomater, 2018, 76: 239-256.
- [20] Panieri E, Santoro MM. ROS signaling and redox biology in endothelial cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(17): 3281-3303.
- [21] Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: A radical therapeutic approach?[J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(7): 579-591.
- [22] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. Physiol Rev, 2014, 94(3): 909-950.
- [23] Li Y, Bai H, Wang H, *et al.* Reactive oxygen species (ROS)-responsive nanomedicine for RNAi-based cancer therapy[J]. Nanoscale, 2017, 10(1): 203-214.
- [24] Shim MS, Xia Y. A reactive oxygen species (ROS)-responsive polymer for safe, efficient, and targeted gene delivery in cancer cells[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2013, 52(27): 6926-6929.
- [25] Xu X, Saw PE, Tao W, *et al.* ROS-responsive polyprodrug nanoparticles for triggered drug delivery and effective cancer therapy[J]. Adv Mater, 2017, 29(33).
- [26] Moloney JN, Cotter TG. ROS signalling in the biology of cancer [J]. Semin Cell Dev Biol, 2018, 80: 50-64.
- [27] Lee MR, Baek KH, Jin HJ, *et al.* Targeted enzyme-responsive drug carriers: Studies on the delivery of a combination of drugs[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2004, 43(13): 1675-1678.
- [28] de la Rica R, Aili D, Stevens MM. Enzyme-responsive nanoparticles for drug release and diagnostics[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2012, 64(11): 967-978.
- [29] Kumar B, Kulanthaivel S, Mondal A, *et al.* Mesoporous silica nanoparticle based enzyme responsive system for colon specific drug delivery through guar gum capping[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, 150: 352-361.
- [30] Zhang C, Pan D, Li J, *et al.* Enzyme-responsive peptide dendrimer-gemcitabine conjugate as a controlled-release drug delivery vehicle with enhanced antitumor efficacy[J]. Acta Biomater, 2017, 55: 153-162.
- [31] Fouladi F, Steffen KJ, Mallik S. Enzyme-responsive liposomes for the delivery of anticancer drugs[J]. Bioconjug Chem, 2017, 28(4): 857-868.
- [32] Xie J, Lee S, Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2010, 62(11): 1064-1079.
- [33] Zhao P, Xu Q, Tao J, *et al.* Near infrared quantum dots in biomedical applications: Current status and future perspective[J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2018, 10(3): e1483.
- [34] 文兰英. 光动力疗法对小鼠B细胞淋巴瘤的体外和体内抗

- 肿瘤作用[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(8): 861-865. [Wen LY. Anti-tumor effects of photodynamic therapy on mouse B cell lymphoma *in vitro* and *in vivo*[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2014, 41(8): 861-865.]
- [35] Chen JX, Wang HY, Li C, *et al.* Construction of surfactant-like tetra-tail amphiphilic peptide with rgd ligand for encapsulation of porphyrin for photodynamic therapy[J]. Biomaterials, 2011, 32(6): 1678-1684.
- [36] Abbas M, Zou Q, Li S, *et al.* Self-assembled peptide- and protein-based nanomaterials for antitumor photodynamic and photothermal therapy[J]. Adv Mater, 2017, 29(12).
- [37] Zeng JY, Zou MZ, Zhang M, *et al.* π -extended benzoporphyrin-based metal-organic framework for inhibition of tumor metastasis[J]. ACS Nano, 2018, 12(5): 4630-4640.
- [38] Li F, Du Y, Liu J, *et al.* Responsive assembly of upconversion nanoparticles for ph-activated and near-infrared-triggered photodynamic therapy of deep tumors[J]. Adv Mater, 2018, 30(35): e1802808.
- [39] Chen WH, Luo GF, Zhang XZ. Recent advances in subcellular targeted cancer therapy based on functional materials[J]. Adv Mater, 2019, 31(3): e1802725.
- [40] Guo W, Guo C, Zheng N, *et al.* Csx wo3 nanorods coated with polyelectrolyte multilayers as a multifunctional nanomaterial for bimodal imaging-guided photothermal/photodynamic cancer treatment[J]. Adv Mater, 2017, 29(4).
- [41] Vijayaraghavan P, Liu CH, Vankayala R, *et al.* Designing multi-branched gold nanoechinus for nir light activated dual modal photodynamic and photothermal therapy in the second biological window[J]. Adv Mater, 2014, 26(39): 6689-6695.
- [42] An FF, Zhang XH. Strategies for preparing albumin-based nanoparticles for multifunctional bioimaging and drug delivery[J]. Theranostics, 2017, 7(15): 3667-3689.
- [43] Akbarzadeh A, Samiei M, Davaran S. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine[J]. Nanoscale Res Lett, 2012, 7(1): 144.
- [44] Santhosh PB, Ulrih NP. Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Promising tools in cancer theranostics[J]. Cancer Lett, 2013, 336(1): 8-17.
- [45] Sun Y, Kim HS, Kang S, *et al.* Magnetic resonance imaging-guided drug delivery to breast cancer stem-like cells[J]. Adv Healthc Mater, 2018, 7(21): e1800266.
- [46] Shevtsov M, Nikolaev B, Marchenko Y, *et al.* Targeting experimental orthotopic glioblastoma with chitosan-based superparamagnetic iron oxide nanoparticles (cs-dx-spions)[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 1471-1482.
- [47] Saldívar-Ramírez MM, Sánchez-Torres CG, Cortés-Hernández DA, *et al.* Study on the efficiency of nanosized magnetite and mixed ferrites in magnetic hyperthermia[J]. J Mater Sci Mater Med, 2014, 25(10): 2229-2236.
- [48] Tay ZW, Chandrasekharan P, Chiu-Lam A, *et al.* Magnetic particle imaging-guided heating *in vivo* using gradient fields for arbitrary localization of magnetic hyperthermia therapy[J]. ACS Nano, 2018, 12(4): 3699-3713.
- [49] Mao BH, Tsai JC, Chen CW, *et al.* Mechanisms of silver nanoparticle-induced toxicity and important role of autophagy[J]. Nanotoxicology, 2016, 10(8): 1021-1040.
- [50] Lin F, Wen D, Wang X, *et al.* Dual responsive micelles capable of modulating mirna-34a to combat taxane resistance in prostate cancer[J]. Biomaterials, 2019, 192: 95-108.
- [51] Liu W, Zhang X, Zhou L, *et al.* Reduced graphene oxide (rgo) hybridized hydrogel as a near-infrared (nir)/ph dual-responsive platform for combined chemo-photothermal therapy[J]. J Colloid Interface Sci, 2019, 536: 160-170.
- [52] Fakayode OJ, Kruger CA, Songca SP, *et al.* Photodynamic therapy evaluation of methoxypolyethylene glycol-thiol-spions-gold-meso-tetrakis(4-hydroxyphenyl) porphyrin conjugate against breast cancer cells[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018, 92: 737-744.
- [53] Licciardi M, Scialabba C, Puleio R, *et al.* Smart copolymer coated spions for colon cancer chemotherapy[J]. Int J Pharm, 2019, 556: 57-67.
- [54] Chen D, Zhang G, Li R, *et al.* Biodegradable, hydrogen peroxide, and glutathione dual responsive nanoparticles for potential programmable paclitaxel release[J]. J Am Chem Soc, 2018, 140(24): 7373-7376.

[编辑: 刘红武; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

程凯、周洁: 论文撰写与修改

陈钰、陈道桢: 论文审校