

中药单体与化疗药物共载纳米制剂治疗肝癌研究进展

韦盛伟¹, 苏明哲¹, 肖秀琼¹, 周欢欢², 陈海燕¹, 彭诗雅¹, 张裕彦¹, 朱煜¹, 叶勇^{1,3,4*}

1. 广西医科大学药学院, 广西 南宁 530021

2. 广西医科大学第一临床医学院, 广西 南宁 530021

3. 广西生物活性分子研究与评价重点实验室, 广西 南宁 530021

4. 老年重大疾病防治生物医药转化广西高校工程研究中心, 广西 南宁 530021

摘要: 原发性肝癌是全球范围内高发病率且高致死率的恶性肿瘤之一。在原发性肝癌治疗中, 单一药物往往受到不良反应和耐药性的限制, 联合用药可以发挥多机制协同作用增加疗效, 降低毒副作用, 延缓耐药性。中药单体具有良好的抗肝癌作用, 较低的毒副作用以及可以拮抗化疗药物对正常组织细胞的损害等优点常被用于与化疗药物联合应用治疗肝癌。纳米制剂可以使联合使用的药物在吸收分布上呈现出同步性, 更好地发挥联用药物的协同作用, 常被用于联用药物的负载和递送。对化疗药物联合中药单体的优势、纳米共载的优势以及用于肝癌治疗的中药单体与化疗药物共载纳米制剂研究进展进行了综述, 为联合用药抗肝癌的研究提供参考。

关键词: 肝癌; 中药单体; 联合给药; 纳米制剂; 共载; 优势

中图分类号: R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)13-4914-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.033

Research progress on co-delivery nano-formulations of traditional Chinese medicine monomers and chemotherapeutic drugs for liver cancer treatment

WEI Shengwei¹, SU Mingzhe¹, XIAO Xiuqiong¹, ZHOU Huanhuan², CHEN Haiyan¹, PENG Shiya¹, ZHANG Yuyan¹, ZHU Yu¹, YE Yong^{1,3,4}

1. School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

2. The First Clinical Medical College of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

3. Guangxi Key Laboratory of Bioactive Molecules Research and Evaluation, Nanning 530021, China

4. University Engineering Research Center of Prevention and Treatment of Major Diseases in the Elderly and Biomedical Translation, Nanning 530021, China

Abstract: Primary liver cancer is one of the malignant tumors with high incidence and mortality rates worldwide. In its treatment, single-drug therapies are often limited by toxic side effects and drug resistance. Combination therapy can exert multi-mechanism synergistic effects to enhance efficacy, reduce toxic side effects, and delay the development of drug resistance. Traditional Chinese medicine (TCM) monomers, which exhibit potent anti-liver cancer activity, lower toxicity, and the ability to counteract chemotherapy-induced damage to normal tissues, are frequently used in combination with chemotherapeutic drugs for liver cancer treatment. Nano-formulations enable synchronized absorption and distribution of combined drugs, thereby enhancing their synergistic effects, and are widely used for the loading and delivery of co-administered drugs. This article reviews the advantages of combining chemotherapeutic drugs with TCM monomers, the benefits of nano co-delivery, and recent research progress in co-delivery nano-formulations of TCM monomers and chemotherapeutic drugs for liver cancer treatment, aiming to provide insights for advancing research on combination therapy against liver cancer.

Key words: liver cancer; traditional Chinese medicine monomer; combined administration; nano-formulation; co-delivery; advantage

收稿日期: 2025-03-03

基金项目: 广西自然科学基金资助项目 (2022GXNSFDA035063); 广西自然科学基金资助项目 (2023GXNSFAA026366); 国家自然科学基金资助项目 (82360818); 国家自然科学基金资助项目 (81960756)

作者简介: 韦盛伟 (2002—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: 2017490752@qq.com

*通信作者: 叶勇 (1979—), 男, 博士, 教授, 研究方向为民族药药效物质及其新制剂研究。

Tel: (0771)5358014 E-mail: yong-ye@163.com

原发性肝癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,尤其在我国的发病率和死亡率均居高不下^[1-2]。根据中国国家癌症中心最新发布的数据,2022 年全国原发性肝癌发病人数位列各种癌症新发例数第 4 位,因原发性肝癌死亡人数位列第 2 位^[3]。

目前,化疗依然是肝癌治疗的重要手段之一,但单药化疗的效果常不尽人意:一方面是由于肝癌细胞普遍存在多药耐药现象,导致化疗药物难以持续抑制肿瘤细胞增殖^[4];另一方面,高剂量化疗药物引发的严重不良反应,严重影响患者的生活质量^[5]。因此,如何在提高化疗药物抗肿瘤效力的同时降低其不良反应,成为肝癌化疗领域急需突破的难题。

针对上述问题,联合用药策略已经逐渐成为肝癌治疗领域的研究热点。联合用药可以通过多种机制协同作用,实现对肿瘤细胞更强的抑制作用,并在一定程度上减少耐药性的发生^[6-8]。中药单体来源于临床上长期广泛使用的中药,是中药的主要有效成分,继承了中药疗效好、作用温和、不良反应小等优点^[9-10]。因此,在联合方案中,越来越多的研究者聚焦于将中药单体与化疗药物相结合^[11-13]。中药单体如姜黄素^[14]、白藜芦醇^[15]、雷公藤红素^[16]、五味子乙素^[17]等已经被证实具有较好的抑制肝癌细胞增殖和诱导肝癌细胞凋亡的能力。将中药单体与传统化疗药物联用,有助于实现多靶点、多途径的综合治疗效应,不仅能增强化疗药物的抗肝癌能力,还可以在在一定程度上减轻化疗药物所导致的不良反应,提高患者生活质量和治疗依从性。然而,中药单体和化疗药物在实际应用中仍面临溶解性差、靶向性不足、体内代谢不稳定以及血浆半衰期短等问题,限制了其临床治疗效果。为应对这些问题,新型递送系统应运而生,其中纳米制剂以其制备可控、尺寸可调、表面可修饰以及能提高药物稳定性、溶解度和组织分布等优点,在药物靶向递送和控释方面表现出广阔的应用前景。将中药单体与化疗药物共载于纳米制剂中,不仅可以使两类药物同时到达肿瘤部位,实现时空同步释放,提高治疗效果,还能更好地发挥中药单体的增敏和减毒功效,减少化疗对正常组织的损害^[18-20]。

本综述将聚焦中药单体与化疗药物在纳米制剂体系中的共载与协同治疗肝癌策略,对其联合共载优势及相关研究进展进行系统总结与分析,并讨论了该领域未来的发展和面临的挑战,希望能为肝

癌的联合治疗策略提供一定的思路与参考。

1 化疗药物联合中药单体抗肿瘤的优势

1.1 通过多机制协同作用增加疗效

在肿瘤治疗中,联合使用多种抗肿瘤药物,可以在多层次、多靶点上同时干预肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移过程,从而达到协同增效的目的。中药单体具有优秀的抗肿瘤效果,且不良反应低,常被用于与化疗药物联合治疗肿瘤。Xu 等^[21]研究表明小檗碱能抑制成纤维细胞的活化,减少细胞外基质的分泌,阻断成纤维细胞与肿瘤细胞之间的相互作用,从而提高阿霉素的抗肝癌效果。此外,小檗碱还可以通过抑制胱天蛋白酶-3(cysteine-aspartic acid protease 3, Caspase-3)/钙非依赖性磷脂酶 A2(calcium-independent phospholipase A2, iPLA2)/环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)信号通路增加阿霉素的疗效^[22]。Gao 等^[23]发现白藜芦醇通过降低磷脂酶 A2 组 II(phospholipase A2 group II, PLA2G2)的表达改变肝癌细胞的细胞膜形态,增强顺铂对肝癌细胞的诱导凋亡作用。Li 等^[24]研究发现芍药苷能通过抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B),降低程序性细胞死亡配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)表达,增强抗肿瘤免疫功能,从而显著提高索拉非尼的抗肝癌疗效。

1.2 减轻化疗药物毒副作用

传统化疗药物往往伴随着不可忽视的不良反应,如骨髓抑制^[25]、心脏毒性^[26]及神经毒性^[27]等。中药单体与化疗药物联用可以在不降低疗效的前提下减少化疗药物的用量,从而减轻其不良反应。同时,中药单体还可以通过调节免疫系统功能,调控相关信号通路,保护正常细胞免受化疗药物引起的氧化应激和炎症反应等方式延缓和拮抗化疗药物的毒副作用。Che 等^[28]研究表明车叶草苷可以通过促进腺苷酸活化蛋白激酶(adenine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路介导的自噬减轻环磷酸腺苷诱导的骨髓抑制,有效增加血液中白细胞数量和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子水平。Liu 等^[29]研究表明氧化苦参碱可以通过抑制诱导型一氧化氮合酶表达和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 信号通路从而减轻博来霉素诱导的小鼠肺纤维化。

1.3 延缓和减少耐药性

肿瘤的多药耐药性(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞在接触一种抗癌药物后,不仅对该药物产生耐药性,而且对其它结构和功能不同的多种化疗药物也产生交叉耐药性的现象,是导致化疗失败和肿瘤复发的重要原因^[30]。中药单体可以通过调控肿瘤耐药相关信号通路、抑制肿瘤细胞的药物外排泵功能和改善肿瘤微环境等方式延缓和减少MDR的发生,增强化疗效果。Khan等^[31]研究表明齐墩果酸能通过NF- κ B信号通路下调抗凋亡蛋白X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis

protein, XIAP)和B细胞淋巴瘤-2蛋白(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)的表达,逆转肝癌细胞对顺铂的耐药性。Diao等^[32]发现姜黄素和阿霉素联合应用时,姜黄素能有效抑制P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的表达,减少药物外排,同时通过线粒体途径诱导肿瘤细胞凋亡,从而逆转肿瘤细胞MDR。Xu等^[33]的研究表明葛根素可以通过减少肿瘤纤维化反应,增加化疗药物的渗透,抑制肿瘤微环境中免疫抑制因子的产生,减弱肿瘤细胞的免疫抑制等方式延缓和减少耐药性的发生与发展。

联合用药抗肿瘤的优势见图1。

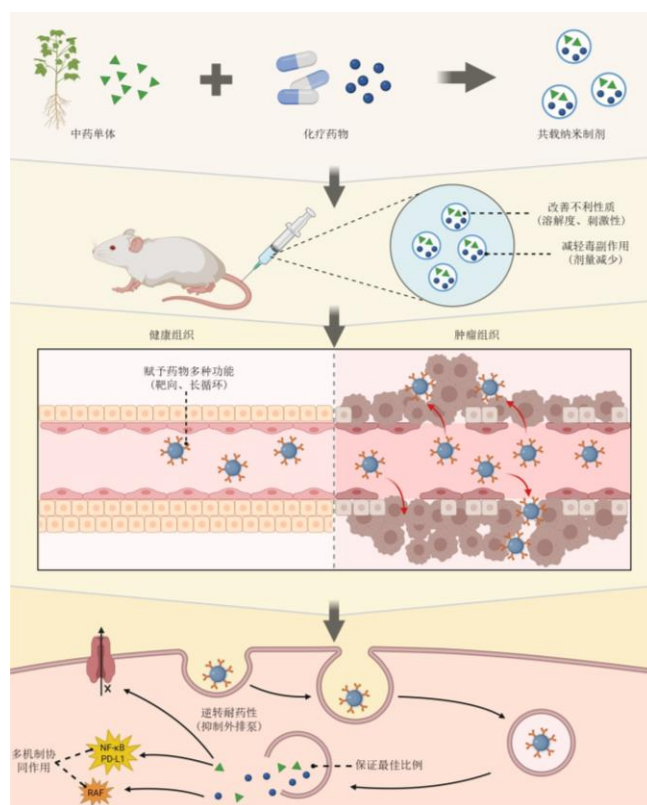


图1 联合用药的及纳米共载抗肿瘤的优势

Fig. 1 Advantages of combined administration and nano-formulation co-loading

2 纳米共载抗肿瘤的优势

2.1 改善药物的不利性质

肿瘤治疗药物常因溶解性差、气味难闻、刺激性强和稳定性低等缺点在临床应用中受到限制,将这些药物制备成纳米制剂,可以有效解决上述问题^[34-35]。纳米制剂技术通过将难溶性药物装载于纳米载体中,有效提升了药物的溶解度和生物利用度,使药物更容易被机体吸收,增强疗效。同时,纳米载体对药物的包封,掩盖了药物的不良气味,降低了药物的刺激性,提高了药物在储存和运输过程中的稳

定性。Mubeen等^[36]将水溶性差的紫杉醇封装于聚合物胶束中,使紫杉醇的溶解度提高了约13.65倍,显著改善了紫杉醇的生物利用度。硫酸长春新碱因刺激性强,静脉注射给药时容易引起局部疼痛、红肿,甚至可能导致局部组织坏死^[37-38]。邵东旭等^[39]将硫酸长春新碱包封于纳米囊泡中,阻止了其对机体的直接接触,有效减弱了硫酸长春新碱的刺激性。

2.2 赋予药物多种功能

对药物进行化学结构修饰可以不依赖载体直

接使药物具备多种功能,但是这种方法通常需要复杂的分子设计和合成过程,而且难以预测修饰后药物的生物学性质。结构修饰后可能会提高药物疗效减少不良反应,但更常见的情况是在减弱原有药理活性的同时还增加了不良反应。相比之下,将药物装载于纳米制剂中对纳米载体进行修饰可以在不改变药物化学结构的前提下同时赋予共载药物长循环、缓释、环境响应和肿瘤靶向等功能,而且纳米载体具有通用性,可用于装载不同的药物。Yu 等^[40]将槲皮素和阿霉素共载于脂质体中,通过对脂质体表面进行聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 修饰使 2 种药物具备了长循环和缓释作用。Li 等^[41]使用叶酸和环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽 (cyclic arginine-glycine-aspartic acid peptide, cRGD) 对负载蟾蜍灵和索拉非尼的纳米粒进行修饰,使纳米粒具备了靶向肝肿瘤部位高表达的叶酸受体和整合素 $\alpha v \beta 3$ 受体的能力。

2.3 保证联用药物以最佳比例进入肿瘤部位

抗肿瘤药物联合应用时,药物之间的比例对整体疗效有着至关重要的影响。当联合应用的药物以最佳的比例进入肿瘤部位时,它们能在多个信号通路或代谢环节发挥协同抑制或杀伤作用,增强整体疗效并降低单药耐药的风险。相反,如果比例不当,即使是本应产生协同效应的药物组合,也可能因为一些机制上的冲突而表现为拮抗作用,降低治疗效果^[42-44]。通过将不同药物共载于同一纳米载体中,可有效改变各自的药动学特性,使它们在体内以稳定且恰当的比例同时进入肿瘤细胞,有利于最大化联合治疗的疗效。例如,紫杉醇和拉帕替尼具有显著不同的药动学行为,简单的联合使用并不能充分发挥联合治疗的优势。因此,Wang 等^[45]将 2 种药物制备成纳米晶,确保 2 种药物能以最佳的比例递送至肿瘤部位。通过测定 IC_{50} 值和细胞内药物浓度,发现当紫杉醇与拉帕替尼的比例为 2:1 时效果最好,随着拉帕替尼比例增加,协同作用逐渐下降,当比例达到 1:10 时,两药的协同作用转为拮抗作用。

纳米共载抗肿瘤的优势见图 1。

3 治疗肝癌的中药单体与化疗药物共载纳米制剂研究

3.1 脂质纳米载体

3.1.1 脂质体 脂质体是一种由磷脂双层构成的自组装、封闭的球形纳米载体,可以同时装载亲水

性和疏水性物质,亲水性物质被封装在脂质体中心的水核中,而疏水性物质则镶嵌在脂质双层中,在脂质体的表面进行修饰可以使其具备不同的功能^[46]。脂质体的组成和结构与细胞膜相似,具有制备简单、成本低、生物相容性高、可生物降解等优点。

Cheng 等^[44]制备了一种姜黄素 (curcumin, CUR) 和顺铂 (cisplatin, CDDP) 共载脂质体 (CDDP/CUR-Lip)。与游离药物和单药脂质体相比, CDDP/CUR-Lip 表现出了更高的体外细胞毒性和体内抗肿瘤活性。CUR 还通过减少由 CDDP 引起的氧化应激和炎症反应等方式降低了 CDDP 的肾毒性。Li 等^[47]使用胆酸修饰的脂质体负载水飞蓟宾 (silybin, SLB) 和阿霉素 (doxorubicin, DOX), 制备了一种口服肝靶向的纳米脂质体。其中, SLB 可以发挥心肌保护作用,显著减少了 DOX 对心脏的毒性。胆酸的修饰使脂质体具备了靶向肝脏的能力,更多地聚集在肝脏,有效抑制了肝脏肿瘤的生长。

3.1.2 纳米结构脂质载体 纳米结构脂质载体是在固体脂质纳米粒的基础上发展而来的新型药物递送系统,最外层一般由表面活性剂覆盖,内部是固体和液体脂质的混合物^[48]。具备低毒性、强生理屏障穿透能力以及优异的缓控释特性等优点。相比于固体脂质纳米粒,纳米结构脂质载体内部的液体脂质使其拥有更高的载药量和更好的储存稳定性^[49-50]。

Zhao 等^[51]制备了一种共载 DOX 和 CUR 的纳米结构脂质载体 (DOX/CUR-NLCs)。在肝癌细胞和耐药肝癌细胞中, DOX/CUR-NLCs 显示出比单药制剂更高的细胞毒性, IC_{50} 值更低。在二乙基亚硝胺诱导的肝细胞癌模型中,与单药制剂组相比, DOX/CUR-NLCs 组的结节数量和体积都明显减少。体内外实验都充分证明 CUR 可以与 DOX 发挥协同作用提高抗肝癌疗效。此外, DOX/CUR-NLCs 组的肝/体质量比、血清 ALT 和 AST 水平均低于单药制剂组,这表明 CUR 可以减少 DOX 对肝脏的损害。

3.1.3 纳米乳剂 纳米乳剂是 2 种不相溶液体 (水和油) 的双相分散体系,通常为水包油 (O/W) 或油包水 (W/O) 乳液^[52]。具有易于吸收、可递送多种类型的药物、给药途径多等优点。然而,纳米乳剂也存在一些局限性,如制备过程需要较高的能量投入和成本,稳定性容易受温度和 pH 值等因素的影响以及需要使用较大浓度的表面活性剂稳定等^[53]。

Guo 等^[54]研究开发了共递送 CUR 和 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 的口服纳米乳剂 (CUR/5-FU-LN)。在体内抗肿瘤试验中, CUR/5-FU-LN 表现出高度的肿瘤抑制率 (49.29%)。相比之下, 5-FU 和 CUR 单独用药组的抑制率较低, 分别为 24.84% 和 4.72%。此外,

CUR/5-FU-LN 处理组的重要器官 (如肝脏和心脏) 显示出较少的病理性损伤, 与 CUR、5-FU 和 CUR+5-FU 组相比, 表现出更好的安全性。

治疗肝癌的中药单体与化疗药物共载纳米制剂的示意图见图 2, 优势总结见表 1。

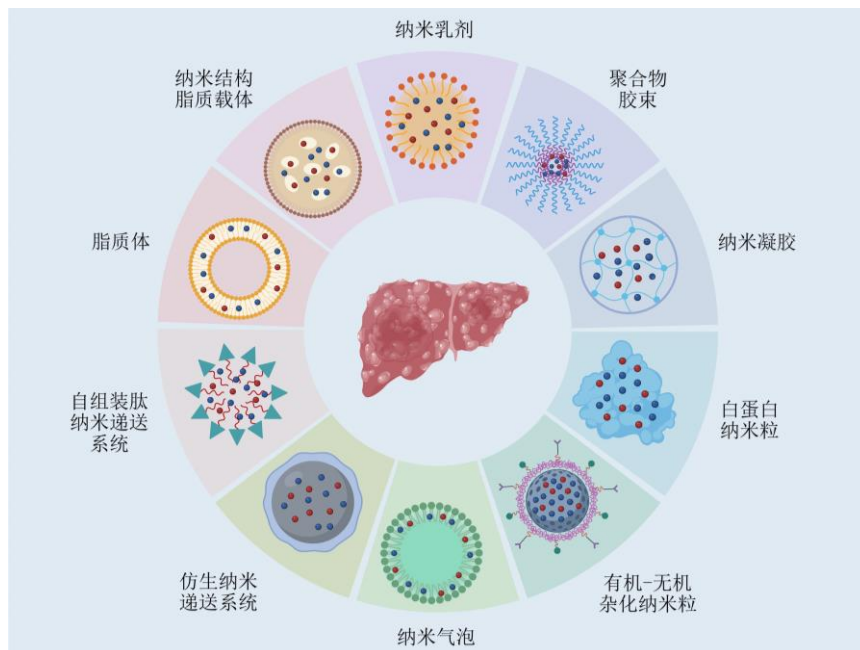


图 2 治疗肝癌的中药单体与化疗药物共载纳米制剂

Fig. 2 Co-loaded nano-formulations of traditional Chinese medicine (TCM) monomers and chemotherapeutic drugs for liver cancer treatment

3.2 聚合物胶束

聚合物胶束是由两亲性聚合物分子在溶液中自组装形成的纳米级聚集体, 这些分子在低于临界胶束浓度 (critical micelle concentration, CMC) 时以单个分子形式存在, 而浓度超过 CMC 时则自组装成具有内部疏水核心和外部亲水外壳的胶束结构^[64]。胶束的特殊结构使其具有尺寸小、细胞内化性好、有效靶向实体瘤 (包括那些渗透性差的肿瘤) 的优点。此外, 与其它制备复杂、耗时长、成本高的纳米制剂相比, 在溶液中简单自组装形成的胶束, 其制备过程更为简便, 且更易实现规模化生产。

Zeng 等^[55]设计了一种透明质酸修饰和 pH 敏感的纳米胶束, 用于共递送 CUR 和达沙替尼。胶束对 CD44 受体的主动靶向和在肝肿瘤弱酸微环境中释放药物的特性有效降低了不良反应, 同时增强了对肝肿瘤的疗效。邵艳寻等^[56]发现黄芩苷和 DOX 共载纳米胶束具有显著的抑制肝癌细胞增殖及诱导其凋亡的能力。王锦秀等^[57]研究表明负载体木犀草素和 DOX 的双药胶束能有效抑制肝肿瘤增殖, 显著延长

荷瘤小鼠的存活时间。

3.3 纳米凝胶

纳米凝胶是由天然或合成聚合物通过物理或化学交联形成的具有三维网络结构的纳米级凝胶颗粒^[65]。具有载药能力高、生物相容性好、能灵敏地响应外部环境刺激释放药物等优点。具备智能响应性释药能力的纳米凝胶可特异性响应病理微环境刺激 (如肿瘤部位的低 pH^[66]、高谷胱甘肽^[67]和高活性氧^[68]), 或外界物理刺激 (如温度^[69]、光照^[70]), 从而实现药物在靶部位的释放。

Wang 等^[58]设计了一种共递送甘草甜素 (glycyrrhizin, GL) 和 DOX 的海藻酸盐纳米凝胶。其中, GL 不仅作为一种负载于纳米凝胶中的药物, 而且通过分子间氢键参与纳米凝胶的构建, 还起到功能性修饰的作用。GL 的免疫调节作用可以减少巨噬细胞对纳米凝胶的吞噬和清除, 显著增加了纳米凝胶的体内滞留时间和抗肝癌疗效。此外, GL 对肝癌细胞的靶向性和心肌保护作用, 显著减少了 DOX 的心脏毒性。

表 1 治疗肝癌的中药单体与化疗药物共载纳米制剂及其优势

Table 1 Co-loaded nano-preparations of TCM monomers and chemotherapeutic drugs fortreatment of liver cancer and their advantages

剂型	联用药物	材料	功能	中药单体功效	优势	文献
脂质体	CUR、CDDP	胆固醇、DMPC、DSP	长循环、缓释	提高活性氧水平、减轻化疗肾毒性	生物相容性高、制备简单、成本低	44
	SLB、DOX	E-PEG ₂₀₀₀ 、DOPA				
		胆固醇、磷脂、DSPE-PEG-CA	ASBT靶向、NTC P靶向	协同增效、通过多种机制发挥心脏保护作用		47
纳米结构脂质载体	CUR、DOX	卵磷脂、甘油二硬脂酸酯、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、MCT	缓释	逆转多药耐药性、减轻化疗肝毒性	毒性低、生理屏障穿透能力强	51
纳米乳剂	CUR、5-FU	卵磷脂、吐温80、PEG-400、MCT	缓释	协同增效、降低化疗对肝和胃的损害	黏度低、易吸收、给药途径多	54
聚合物胶束	CUR、达沙替尼	HA、TPGS	CD44靶向、pH响应	作为载体的疏水端促进胶束形成、与HA间的酯键赋予胶束pH响应功能	制备简单、载药量高、尺寸小、细胞内化性好	55
	黄芩苷、DOX	O-羧甲基壳聚糖、乳糖酸	ASGPR靶向、pH响应	作为载体的疏水端促进胶束形成、与OCMC间的酰胺键赋予胶束pH响应功能		56
	木犀草素、DOX	F127	缓释	影响肿瘤细胞线粒体、延缓耐药性		57
纳米凝胶	GL、DOX	海藻酸钠	肝靶向、长循环	免疫调节、减少化疗心脏毒性	高生物相容性、高载药量、智能响应释放	58
白蛋白纳米粒	紫杉醇、DOX	牛血清白蛋白、乳糖酸	ASGPR靶向	协同增效、减轻化疗不良反应	免疫原性低、生物降解性好	59
有机-无机杂化纳米粒	喜树碱、DOX	介孔二氧化硅、GA	GA靶向、pH响应	与化疗药协同抑制拓扑异构酶	结合有机材料和无机材料的优势	60
	小檗碱、DOX	Janus型磁性介孔二氧化硅、HA	MR成像、pH响应	抑制增殖相关通路、减少DOX引起的癌细胞再生		22
纳米气泡	CUR、DOX	CDM-PEG、DSPC、DSPE-PEG、C ₃ F ₈	超声成像	抑制P-gp表达、提高活性氧水平	递送治疗气体、超声成像	61
仿生纳米递送系统	雷公藤甲素、索拉非尼	癌细胞膜、血小板膜、单油酸甘油酯、F127	同源靶向、长循环	多机制协同增效	生物相容性高、具备细胞膜的复杂功能	62
自组装肽纳米递送系统	CUR、DOX	自组装肽Pep1	形态转变、肿瘤血管靶向、pH响应	协同增效、降低化疗脏器毒性	结构多样、可修饰性强、生物相容性高	63

DMPC-二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱; DSPE-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺; DOPA-二油酰磷脂酸; PEG-聚乙二醇; CA-胆酸; MCT-中链三酰甘油; HA-透明质酸; TPGS-D- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯; F127-普朗尼克 F127; GA-甘草次酸; CDM-顺式乌头酸酐; DSPC-二硬脂酰磷脂酰胆碱; C3F8-全氟丙烷。

DMPC-1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine; DSPE-distearoyl phosphatidylethanolamine; DOPA-1,2-dioleoyl-sn-glycerol-3-phosphate; PEG-polyethylene glycol; CA-cholic acid; MCT-medium-chain triglycerides; HA-hyaluronic acid; TPGS-D- α -tocopheryl polyethylene glycol succinate; F127-Pluronic F127; GA-glycyrrhetic acid; CDM-2,5-dihydro-2,5-dioxofuran-3-acetic acid; DSPC-1,2-distearoyl-sn-glycerol-3-phosphocholine; C3F8-perfluoropropane.

3.4 白蛋白纳米粒

白蛋白纳米粒是指以白蛋白为主要载体材料构建的纳米级药物递送系统^[71]。白蛋白是一种天然的、无毒的、可生物降解的蛋白质，具有良好的生物相容性和极低的免疫原性。此外，白蛋白分子上具有多个结合位点，可以通过静电吸附、疏水相互作用和共价偶联等多种方式结合大量药物，具有较高的药物载荷能力。

Thao 等^[59]制备了一种乳糖修饰的白蛋白纳米粒(Lac-BSA NPs),用于同时递送紫杉醇(paclitaxel, PTX)和 DOX。DOX/PTX Lac-BSA NPs 在小鼠肝脏中的分布明显高于未修饰的白蛋白纳米粒,具有优秀的肝癌细胞靶向性。在 HepG2 细胞活力抑制实验中, DOX/PTX Lac-BSA NPs 组的 IC₅₀ 值比 DOX 组低 7.7 倍,比普通白蛋白纳米粒组低 3.2 倍,表现出更好的抗肝癌活性。

3.5 有机-无机杂化纳米粒

有机-无机杂化纳米粒是一种纳米级别的复合材料,由有机物质(如聚合物、脂质、生物分子等)和无机物质(如金属、金属氧化物、非金属氧化物等)组成^[72-73]。有机组分赋予纳米粒良好的生物相容性和灵活的可修饰性,而无机组分不仅能增强其结构稳定性,还能使纳米粒具备光响应^[74]、磁响应^[75]、成像^[76-78]等功能。有机-无机杂化纳米粒结合了 2 类材料的优势,能够实现药物的高效递送与靶向控释,尤其在针对肿瘤、炎症等疾病的精准治疗中表现出显著潜力。

Martínez-Edo 等^[60]设计了一种甘草次酸修饰和 pH 敏感的介孔二氧化硅纳米粒,用于共递送喜树碱和 DOX。无机组分介孔二氧化硅增加了纳米粒的稳定性,同时还使纳米粒能够负载更多的药物。甘草次酸等有机组分使纳米粒具备了 pH 响应性和高度的肝癌细胞靶向性。Zhang 等^[22]开发了一种共载小檗碱和 DOX 的透明质酸偶联的 Janus 型磁性介孔二氧化硅纳米粒。无机组分磁性介孔二氧化硅使纳米粒能进行磁共振成像,有助于观察药物的分布和评估肝癌治疗效果。有机组分透明质酸的修饰使纳米粒能通过 CD44 受体介导的靶向作用有效地将药物输送到肝癌细胞,增强肝癌疗效。

3.6 纳米气泡

纳米气泡是直径小于 1 μm 的纳米级气泡,通常由气体核心和外层壳体组成,最初被设计为造影剂,近年来也被开发成药物递送系统^[79-80]。纳米气泡除了可以递送药物外,还能用于递送治疗气体,如氧气纳米气泡通过向肿瘤部位输送氧气,改善肿瘤缺氧环境,提高放疗和化疗的效果^[81-83]。此外,纳米气泡可以和超声技术相结合,在超声作用下实现多种功能,如增强药物递送效果和实现药物的靶向释放^[84-87]。但是,纳米气泡也存在作用机制尚不完全明确、制备工艺难以控制、稳定性较差难以储存等缺点。

Guo 等^[61]开发了一种共载 CUR 和 DOX 的纳米气泡(C/DCNB)。在体外肝癌细胞抑制实验和体内抗肝癌实验中,C/DCNB 都表现出了比其它组更优秀的效果。在结合超声技术后,C/DCNB 抑制肝癌细胞活性能力、体内肝脏肿瘤靶向和抗肿瘤能力都得到显著增强。

3.7 仿生纳米递送系统

仿生纳米递送系统是一种创新的药物递送技

术,由纳米颗粒核心和外部修饰的细胞膜组成,这种结构使纳米递送系统兼具合成纳米材料的可调控物理化学性质和细胞膜的复杂功能^[88]。其制备过程主要包括获取细胞膜,合成纳米颗粒核心以及将两者整合 3 个步骤^[89]。细胞膜可来自多种细胞,如红细胞^[90]、血小板^[91]、肿瘤细胞^[92]等,不同的细胞膜可以使纳米递送系统具备不同的功能。由于使用体内存在的细胞膜作为包覆材料,仿生纳米粒具备高度的生物相容性,减少了对机体的刺激和免疫反应。但是,也存在原材料获取困难、体内机制尚不明确、难以表征、储存条件苛刻等缺点。

Li 等^[62]研发了一种肝癌细胞-血小板杂合膜伪装的液晶脂质纳米粒(CPLCNPs),用于共递送雷公藤甲素(triptolide, TPL)和索拉非尼(sorafenib, SFN)。相较于游离药物和没有用细胞膜伪装的纳米粒,肝癌细胞膜伪装使(SFN+TPL)@CPLCNPs 具备了良好的肝脏肿瘤同源靶向能力,被肝癌细胞摄取更多,在较低剂量时就能显著抑制肝癌细胞活性。血小板膜伪装则使(SFN+TPL)@CPLCNPs 可以在体内长时间循环,更少地被巨噬细胞摄取和清除,进一步增强了抗肝癌疗效。

3.8 自组装肽纳米递送系统

自组装肽纳米递送系统是一种利用可以自组装形成纳米结构的短肽作为载体的药物递送系统^[93-94]。自组装形成的纳米结构包括纳米粒^[95]、纳米管^[96]、纳米纤维^[97]等多种形态。肽纳米载体多由天然存在的氨基酸组成,具有良好的生物相容性和生物可降解性,适合体内应用。然而,肽纳米载体需要通过精确的设计和合成来实现其功能。这包括肽序列的选择、纳米结构的形成以及如何通过这些结构有效负载药物和靶向病变组织等。

Liu 等^[63]设计了一种包含靶向肽和 pH 响应部分的自组装肽纳米载体 Pep1,用于共载 CUR 和 DOX。DC/Pep1 在肿瘤微环境中可以发生形态转变,从球形转变为难以被肿瘤细胞外排的长纤维状。在肿瘤微环境中发生形态转变的性质不仅能延长药物在肿瘤部位的滞留时间,还能触发药物释放,增强了药物的抗肿瘤能力。细胞实验表明,DC/Pep1 被 HepG2 细胞摄取和保留的能力最强,具有显著的诱导凋亡作用。体内研究表明,DC/Pep1 可以有效靶向肝肿瘤和在肿瘤部位长时间保留,能明显减少肝肿瘤体积和抑制肿瘤转移。

4 结语与展望

肝癌作为全球范围内高发且高度致死性的恶性肿瘤,其病程复杂、肿瘤异质性强,传统治疗策略难以满足精准、高效、低毒的临床需求^[98]。在此背景下,迫切需要开发新的治疗策略以提高肝癌治疗的疗效与安全性。

中药单体具有丰富的化学结构和多靶点、多种生物学机制调控的潜力,与化疗药物联用时,可以通过调节肿瘤微环境、抑制肿瘤细胞耐药机制、改善患者免疫状态等方式发挥重要的增效减毒作用。纳米制剂作为新型药物递送平台,凭借其高载药量、可调控释放以及肿瘤靶向递送的独特优势,为中药单体与化疗药物的递送提供了理想载体。通过将化疗药物和中药单体共载于同一纳米制剂中,可以实现两类药物在时间和空间上的同步分布与控制释放,从而在肿瘤部位获得更高的有效药物浓度并减少非特异性分布,有效提升了肝癌治疗的安全性和有效性。

然而,化疗药物和中药单体共载纳米制剂在应用于肝癌治疗方面仍面临许多挑战:不同中药单体与化疗药物的化学结构及理化性质存在较大差异,如何实现稳定、高效的共载与可控释放还需要更深入的研究与工艺优化;纳米载体的生物相容性和安全性问题仍需长期全面的毒理学评估;中药单体与化疗药物的协同机制及可能带来的不利影响尚未完全明确,有待深入探索;中药单体与化疗药物共载纳米制剂的研究工作因各种原因大多停留在动物实验阶段,还需要加大研发力度,争取早日转化到临床。

目前,有越来越多的研究者投身于中药单体与化疗药物共载纳米制剂的研发。相信随着材料科学、纳米生物技术、药理学、分子生物学等学科的进步以及大数据、人工智能等新兴技术的快速发展,中药单体与化疗药物共载纳米制剂所面临的一系列问题将被逐一解决,更加智能、精准且安全的共载纳米制剂将被成功研发。可以预见,在不久的将来,中药单体与化疗药物共载纳米制剂在肝癌治疗领域将取得重大突破,成功转化和应用于临床,为患者带来更理想的临床疗效和生活方式改善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, *et al.* Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1345-1362.

- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [3] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231.
- [4] Ceballos M P, Quiroga A D, Palma N F. Role of sirtuins in hepatocellular carcinoma progression and multidrug resistance: Mechanistical and pharmacological perspectives [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 212: 115573.
- [5] Liu Y Q, Wang X L, He D H, *et al.* Protection against chemotherapy- and radiotherapy-induced side effects: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals [J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153402.
- [6] Carvalho B G, Vit F F, Carvalho H F, *et al.* Recent advances in co-delivery nanosystems for synergistic action in cancer treatment [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(5): 1208-1237.
- [7] Gong J N, Shi T R, Liu J F, *et al.* Dual-drug codelivery nanosystems: An emerging approach for overcoming cancer multidrug resistance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114505.
- [8] Afsharzadeh M, Hashemi M, Mokhtarzadeh A, *et al.* Recent advances in co-delivery systems based on polymeric nanoparticle for cancer treatment [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(6): 1095-1110.
- [9] 韩静, 包纯洁, 段嘉伦. 中药活性成分作为药物递送纳米载体的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(16): 5678-5691.
- [10] 韩笑, 王梦斐, 蒲位凌, 等. 中药活性成分通过调节 m6A 甲基化修饰抗肿瘤的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(6): 2123-2130.
- [11] Wang X, Li J, Chen R E, *et al.* Active ingredients from Chinese medicine for combination cancer therapy [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(11): 3499-3525.
- [12] Liang Y, Liu Z Y, Wang P Y, *et al.* Nanoplatform-based natural products co-delivery system to surmount cancer multidrug-resistant [J]. *J Control Release*, 2021, 336: 396-409.
- [13] Md S, Alhakamy N A, Sharma P, *et al.* Nanocarrier-based co-delivery approaches of chemotherapeutics with natural P-glycoprotein inhibitors in the improvement of multidrug resistance cancer therapy [J]. *J Drug Target*, 2022, 30(8): 801-818.
- [14] 黄华婷, 吴念, 蔡梦如, 等. 共载姜黄素和 IR780 的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒的制备及其体外抗肿瘤评价 [J]. *中草药*, 2023, 54(2): 498-508.

- [15] Jagwani S, Jalalpure S, Dhamecha D, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of resveratrol loaded cationic liposomes for targeting hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(9): 4969-4984.
- [16] 黄甜甜, 沈一平, 路丽康, 等. 高载药量雷公藤红素纳米混悬剂的制备及体外评价 [J]. *中草药*, 2020, 51(8): 2125-2133.
- [17] 罗梦玉, 官鹭, 卢山, 等. 基于铁死亡途径的五味子乙素抗肝癌细胞增殖机制及其微乳增效作用研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(13): 4411-4422.
- [18] Zhao G F, Sun Y, Dong X Y. Zwitterionic polymer micelles with dual conjugation of doxorubicin and curcumin: Synergistically enhanced efficacy against multidrug-resistant tumor cells [J]. *Langmuir*, 2020, 36(9): 2383-2395.
- [19] Li M L, Liu Y, Liu Y B, *et al.* Fabrication of targeted and pH responsive lysozyme-hyaluronan nanoparticles for 5-fluorouracil and curcumin co-delivery in colorectal cancer therapy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254(Pt 2): 127836.
- [20] Guo F Y, Yu N, Jiao Y L, *et al.* Star polyester-based folate acid-targeting nanoparticles for doxorubicin and curcumin co-delivery to combat multidrug-resistant breast cancer [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1709-1721.
- [21] Xu N, Wu J L, Wang W H, *et al.* Anti-tumor therapy of glycyrrhetic acid targeted liposome co-delivery of doxorubicin and berberine for hepatocellular carcinoma [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2024, 14(9): 2386-2402.
- [22] Zhang F, Jia Y, Zheng X, *et al.* Janus nanocarrier-based co-delivery of doxorubicin and berberine weakens chemotherapy-exacerbated hepatocellular carcinoma recurrence [J]. *Acta Biomater*, 2019, 100: 352-364.
- [23] Gao Y, Yang Z Y, Bajpai A K, *et al.* Resveratrol enhances the antiliver cancer effect of cisplatin by targeting the cell membrane protein PLA2 [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1453164.
- [24] Li J F, Zhu C H, Zhang Z Y, *et al.* Paeoniflorin increases the anti-tumor efficacy of sorafenib in tumor-bearing mice with liver cancer via suppressing the NF- κ B/PD-1 axis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(2): e24461.
- [25] He M J, Wang N, Zheng W X, *et al.* Ameliorative effects of ginsenosides on myelosuppression induced by chemotherapy or radiotherapy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113581.
- [26] Tetterton-Kellner J, Jensen B C, Nguyen J. Navigating cancer therapy induced cardiotoxicity: From pathophysiology to treatment innovations [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2024, 211: 115361.
- [27] Lee E Q. Neurologic complications of cancer therapies [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(12): 66.
- [28] Che H, Li L L, Zhao B J, *et al.* Asperuloside alleviates cyclophosphamide-induced myelosuppression by promoting AMPK/mTOR pathway-mediated autophagy [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(2): e23641.
- [29] Liu L, Lu W, Ma Z, *et al.* Oxymatrine attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via the inhibition of inducible nitric oxide synthase expression and the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(5): 815-822.
- [30] Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J, *et al.* Multidrug resistance (MDR): A widespread phenomenon in pharmacological therapies [J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 616.
- [31] Khan M W, Zhao P X, Khan A, *et al.* Synergism of cisplatin-oleanolic acid co-loaded calcium carbonate nanoparticles on hepatocellular carcinoma cells for enhanced apoptosis and reduced hepatotoxicity [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 3753-3771.
- [32] Diao L, Shen A, Yang Y X, *et al.* CD44-targeted hyaluronic acid-curcumin reverses chemotherapeutics resistance by inhibiting P-gp and anti-apoptotic pathways [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(70): 40873-40882.
- [33] Xu H, Hu M Y, Liu M R, *et al.* Nano-puerarin regulates tumor microenvironment and facilitates chemo- and immunotherapy in murine triple negative breast cancer model [J]. *Biomaterials*, 2020, 235: 119769.
- [34] Shang Q, Liu W D, Leslie F, *et al.* Nano-formulated delivery of active ingredients from traditional Chinese herbal medicines for cancer immunotherapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(4): 1525-1541.
- [35] Sohail M, Guo W N, Li Z Y, *et al.* Nanocarrier-based drug delivery system for cancer therapeutics: A review of the last decade [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(19): 3753-3772.
- [36] Mubeen I, Abbas G, Shah S, *et al.* Conjugated linoleic acid-carboxymethyl chitosan polymeric micelles to improve the solubility and oral bioavailability of paclitaxel [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(3): 342.
- [37] 曾莉. 常见化疗药物外渗损伤防治进展 [J]. *现代医药卫生*, 2009, 25(21): 3281-3283.
- [38] 薛晓茹, 胡金萍, 王晓玲. 长春新碱静脉注射无外渗致皮肤组织溃疡的原因及对策研究 [J]. *西北国防医学杂志*, 2020, 41(5): 316-320.
- [39] 邵东旭, 郑冬梅, 郭亚光, 等. 长春新碱纳米缓释新剂型的制备及性能研究 [J]. *山东化工*, 2024, 53(5): 10-12.
- [40] Yu J Q, Chen H, Jiang L X, *et al.* Codelivery of adriamycin

- and P-gp inhibitor quercetin using PEGylated liposomes to overcome cancer drug resistance [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(5): 1788-1799.
- [41] Li Z, Lan J S, Wu Y, *et al.* Sensitizing sorafenib to hepatocellular carcinoma with dual-targeted and pH-responsive nanodrugs via overcoming the hypoxia tumor microenvironment [J]. *Chem Eng J*, 2024, 500: 157231.
- [42] Jin Y L, Wang Y, Liu X G, *et al.* Synergistic combination chemotherapy of lung cancer: Cisplatin and doxorubicin conjugated prodrug loaded, glutathione and pH sensitive nanocarriers [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5205-5215.
- [43] Qin T, Xu X D, Zhang Z L, *et al.* Paclitaxel/sunitinib-loaded micelles promote an antitumor response *in vitro* through synergistic immunogenic cell death for triple-negative breast cancer [J]. *Nanotechnology*, 2020, 31(36): 365101.
- [44] Cheng Y, Zhao P X, Wu S P, *et al.* Cisplatin and curcumin co-loaded nano-liposomes for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1/2): 261-273.
- [45] Wang J, Lv F M, Wang D L, *et al.* Synergistic antitumor effects on drug-resistant breast cancer of paclitaxel/lapatinib composite nanocrystals [J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 604.
- [46] Dymek M, Sikora E. Liposomes as biocompatible and smart delivery systems—the current state [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2022, 309: 102757.
- [47] Li Y, Yang D D, Wang Y A, *et al.* Co-delivery doxorubicin and silybin for anti-hepatoma via enhanced oral hepatic-targeted efficiency [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 14: 301-315.
- [48] Zheng Y, Cui L M, Lu H R, *et al.* Nose to brain: Exploring the progress of intranasal delivery of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 12343-12368.
- [49] Mura P, Maestrelli F, D'Ambrosio M, *et al.* Evaluation and comparison of solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs) as vectors to develop hydrochlorothiazide effective and safe pediatric oral liquid formulations [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4): 437.
- [50] Song A H, Zhang X S, Li Y T, *et al.* Effect of liquid-to-solid lipid ratio on characterizations of flurbiprofen-loaded solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs) for transdermal administration [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(8): 1308-1314.
- [51] Zhao X J, Chen Q, Li Y S, *et al.* Doxorubicin and curcumin co-delivery by lipid nanoparticles for enhanced treatment of diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in mice [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 93: 27-36.
- [52] Sahu P, Das D, Mishra V K, *et al.* Nanoemulsion: A novel tool in cancer chemotherapy [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17(18): 1778-1792.
- [53] Singh Y, Meher J G, Raval K, *et al.* Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery [J]. *J Control Release*, 2017, 252: 28-49.
- [54] Guo P, Pi C, Zhao S J, *et al.* Oral co-delivery nanoemulsion of 5-fluorouracil and curcumin for synergistic effects against liver cancer [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(10): 1473-1484.
- [55] Zeng X L, Zhang Y W, Xu X, *et al.* Construction of pH-sensitive targeted micelle system co-delivery with curcumin and dasatinib and evaluation of anti-liver cancer [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 792-806.
- [56] 邵艳寻, 郭切切, 张舒迪, 等. 乳糖酸修饰的黄芩苷自组装胶束载药系统的制备及体外评价 [J]. *中草药*, 2021, 52(20): 6216-6225.
- [57] 王锦秀, 黎涛, 赵平. 基于木犀草素联合阿霉素治疗肝癌基础研究 [J]. *实用医院临床杂志*, 2016, 13(6): 25-28.
- [58] Wang Q S, Gao L N, Zhu X N, *et al.* Co-delivery of glycyrrhizin and doxorubicin by alginate nanogel particles attenuates the activation of macrophage and enhances the therapeutic efficacy for hepatocellular carcinoma [J]. *Theranostics*, 2019, 9(21): 6239-6255.
- [59] Thao L Q, Lee C, Kim B, *et al.* Doxorubicin and paclitaxel co-bound lactosylated albumin nanoparticles having targetability to hepatocellular carcinoma [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 152: 183-191.
- [60] Martínez-Edo G, Fornaguera C, Borrós S, *et al.* Glycyrrhetic acid-functionalized mesoporous silica nanoparticles for the co-delivery of DOX/CPT-PEG for targeting HepG2 cells [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(11): 1048.
- [61] Guo T T, Wang Y, Chen D X, *et al.* Dual-drug loaded nanobubbles combined with sonodynamic and chemotherapy for hepatocellular carcinoma therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 7367-7381.
- [62] Li Z, Yang G, Han L, *et al.* Sorafenib and triptolide loaded cancer cell-platelet hybrid membrane-camouflaged liquid crystalline lipid nanoparticles for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 360.
- [63] Liu Y, Liu Y X, Sun X Y, *et al.* Morphologically transformable peptide nanocarriers coloaded with doxorubicin and curcumin inhibit the growth and

- metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 24: 100903.
- [64] Ghezzi M, Pescina S, Padula C, *et al.* Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions [J]. *J Control Release*, 2021, 332: 312-336.
- [65] Dr A K P, Dr S V P. Nanogels as pharmaceutical carriers: Finite networks of infinite capabilities [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48(30): 5418-5429.
- [66] Xue Z Y, Fu R Z, Duan Z G, *et al.* Inhibitory effect of pH-responsive nanogel encapsulating ginsenoside CK against lung cancer [J]. *Polymers*, 2021, 13(11): 1784.
- [67] Li S F, Wang Q, Duan X, *et al.* A glutathione-responsive PEGylated nanogel with doxorubicin-conjugation for cancer therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(48): 11612-11619.
- [68] Zhang X N, Zhang P, Xiao C S, *et al.* ROS-responsive self-degradable DNA nanogels for targeted anticancer drug delivery [J]. *ACS Macro Lett*, 2023, 12(10): 1317-1323.
- [69] Luckanagul J A, Pitakchatwong C, Ratnatilaka Na Bhuket P, *et al.* Chitosan-based polymer hybrids for thermo-responsive nanogel delivery of curcumin [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 181: 1119-1127.
- [70] Tapia Hernandez R, Lee M C, Yadav A K, *et al.* Repurposing cyanine photoinstability to develop near-infrared light-activatable nanogels for *in vivo* cargo delivery [J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(39): 18101-18108.
- [71] Sristi, Fatima M, Sheikh A, *et al.* Recent advancement on albumin nanoparticles in treating lung carcinoma [J]. *J Drug Target*, 2023, 31(5): 486-499.
- [72] Li J N, Lu W Y, Yang Y N, *et al.* Hybrid nanomaterials for cancer immunotherapy [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(6): e2204932.
- [73] Seaberg J, Montazerian H, Hossen M N, *et al.* Hybrid nanosystems for biomedical applications [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(2): 2099-2142.
- [74] Ye Y, Zheng Q Q, Wang Z Q, *et al.* Metal-phenolic nanoparticles enhance low temperature photothermal therapy for bacterial biofilm in superficial infections [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 713.
- [75] García-García G, Fernández-Álvarez F, Cabeza L, *et al.* Gemcitabine-loaded magnetically responsive poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles against breast cancer [J]. *Polymers*, 2020, 12(12): 2790.
- [76] Zhang C L, Cha R T, Long K Y, *et al.* Functionalized iron oxide nanoparticles for both dual-modal imaging and erythropoiesis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(50): 68905-68917.
- [77] Salmasi Z, Kamali H, Rezaee H, *et al.* Simultaneous therapeutic and diagnostic applications of magnetic PLGA nanoparticles loaded with doxorubicin in rabbit [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(2): 770-785.
- [78] Lu J, Yu C S, Du K, *et al.* Targeted delivery of cisplatin magnetic nanoparticles for diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 245: 114252.
- [79] Zahiri M, Taghavi S, Abnous K, *et al.* Theranostic nanobubbles towards smart nanomedicines [J]. *J Control Release*, 2021, 339: 164-194.
- [80] Cavalli R, Soster M, Argenziano M. Nanobubbles: A promising efficient tool for therapeutic delivery [J]. *Ther Deliv*, 2016, 7(2): 117-138.
- [81] Song R Y, Hu D H, Chung H Y, *et al.* Lipid-polymer bilaminar oxygen nanobubbles for enhanced photodynamic therapy of cancer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(43): 36805-36813.
- [82] Song L, Wang G H, Hou X D, *et al.* Biogenic nanobubbles for effective oxygen delivery and enhanced photodynamic therapy of cancer [J]. *Acta Biomater*, 2020, 108: 313-325.
- [83] Duan L, Yang L, Jin J, *et al.* Micro/nano-bubble-assisted ultrasound to enhance the EPR effect and potential theranostic applications [J]. *Theranostics*, 2020, 10(2): 462-483.
- [84] Li J P, Xi A N, Qiao H H, *et al.* Ultrasound-mediated diagnostic imaging and advanced treatment with multifunctional micro/nanobubbles [J]. *Cancer Lett*, 2020, 475: 92-98.
- [85] Xiong R H, Xu R X, Huang C B, *et al.* Stimuli-responsive nanobubbles for biomedical applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2021, 50(9): 5746-5776.
- [86] Zhang C, Li Y H, Ma X Y, *et al.* Functional micro/nanobubbles for ultrasound medicine and visualizable guidance [J]. *Sci China Chem*, 2021, 64(6): 899-914.
- [87] Su C H, Ren X J, Nie F, *et al.* Current advances in ultrasound-combined nanobubbles for cancer-targeted therapy: A review of the current status and future perspectives [J]. *RSC Adv*, 2021, 11(21): 12915-12928.
- [88] Luk B T, Zhang L F. Cell membrane-camouflaged nanoparticles for drug delivery [J]. *J Control Release*, 2015, 220(Pt B): 600-607.
- [89] Xia Z X, Mu W W, Yuan S J, *et al.* Cell membrane biomimetic nano-delivery systems for cancer therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12): 2770.
- [90] Wang Y Q, Huang C, Ye P J, *et al.* Prolonged blood circulation outperforms active targeting for nanocarriers-

- mediated enhanced hepatocellular carcinoma therapy *in vivo* [J]. *J Control Release*, 2022, 347: 400-413.
- [91] Ning S P, Zhang T F, Lyu M, *et al.* A type I AIE photosensitizer-loaded biomimetic nanosystem allowing precise depletion of cancer stem cells and prevention of cancer recurrence after radiotherapy [J]. *Biomaterials*, 2023, 295: 122034.
- [92] Cui J, Zhang F, Yan D Y, *et al.* “Trojan horse” phototheranostics: Fine-engineering NIR-II AIEgen camouflaged by cancer cell membrane for homologous-targeting multimodal imaging-guided phototherapy [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(33): 2302639.
- [93] Kumar V B, Ozguney B, Vlachou A, *et al.* Peptide self-assembled nanocarriers for cancer drug delivery [J]. *J Phys Chem B*, 2023, 127(9): 1857-1871.
- [94] Buddhiraju H S, Yadav D N, Dey S, *et al.* Advances in peptide-decorated targeted drug delivery: Exploring therapeutic potential and nanocarrier strategies [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2024, 7(8): 4879-4893.
- [95] Singh P K, Chibh S, Dube T, *et al.* Arginine- α , β -dehydrophenylalanine dipeptide nanoparticles for pH-responsive drug delivery [J]. *Pharm Res*, 2018, 35(2): 35.
- [96] Porter S L, Coulter S M, Pentlavalli S, *et al.* Self-assembling diphenylalanine peptide nanotubes selectively eradicate bacterial biofilm infection [J]. *Acta Biomater*, 2018, 77: 96-105.
- [97] König N, Szostak S M, Nielsen J E, *et al.* Stability of nanopeptides: Structure and molecular exchange of self-assembled peptide fibers [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(13): 12394-12408.
- [98] Zhou Y, Wang Z, Ren S, Li W. Mechanism of action of protopanaxadiol ginsenosides on hepatocellular carcinoma and network pharmacological analysis [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 548-557.

[责任编辑 时圣明]