

刺激响应型纳米载体在肿瘤诊疗中的研究进展*

田浩^{1,2)**} 赵鹏飞^{2)**} 郑明彬^{1,2)***} 马爱青^{1,2)} 罗震宇²⁾
 陈世春¹⁾ 鲁澄宇^{1)***} 蔡林涛^{2)***}

¹⁾ 广东医科大学, 东莞市药物设计与制剂技术重点实验室, 广东医科大学纳米药物制剂重点实验室, 东莞 523808;

²⁾ 中国科学院深圳先进技术研究院, 中国科学院健康信息学重点实验室, 广东省纳米医药重点实验室, 深圳癌症纳米技术重点实验室, 深圳 518055)

摘要 刺激响应型纳米载体是通过对外界刺激响应而产生相应结构或理化性质变化的纳米智能载药体系, 具有避免药物过早泄露, 提高病灶药物浓度的特点, 目前已成为肿瘤诊断和治疗领域的研究热点, 广泛用于控制药物的呈递和释放. 本文从温度、磁场、超声、光、pH 等外源和内源刺激角度, 阐述了智能响应型纳米载体近年来在肿瘤诊疗领域的研究进展.

关键词 刺激响应, 药物释放, 纳米载体, 药物传递, 肿瘤
学科分类号 R73

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0393

纳米技术的快速发展为肿瘤的诊断和治疗带来了新的机遇. 纳米药物将药物装载至纳米颗粒中, 可以提高药物稳定性, 并改善药物在体内的生物分布和药代动力学^[1-2]. 基于肿瘤疏松的血管结构, 纳米药物能够通过血管空隙进入肿瘤组织, 在肿瘤内部实现增强渗透和滞留(EPR 效应), 因此纳米药物在肿瘤诊断和治疗中显示了巨大的优势^[3-4]. 理想的抗肿瘤纳米载体需要将药物递送到肿瘤内部, 避免药物在体内循环过程中泄露, 并且在肿瘤位置大量释放药物. 刺激响应型纳米载体能够对外界刺激(如温度、磁场、超声、光、pH 等)产生快速和精确的应答, 发生物理结构或者化学性质的变化, 从而实现控制药物呈递和释放^[5-6]. 随着材料化学与药物载体设计的进步, 刺激响应型纳米颗粒用于实现药物在肿瘤位置的定点、定量和实时的释放成为现实. 根据外界刺激的来源, 可将这些智能的纳米载体分为外源刺激响应型纳米载体和内源刺激响应型纳米载体.

改变时发生结构变化引发相变, 从而释放出所包载的药物. 在理想状况下, 温度响应的纳米载体在正常体温条件下能够维持对药物的包封, 而在被加热到相变温度以上时, 纳米载体结构破坏导致药物的快速释放, 避免药物快速被循环系统代谢和肿瘤清除.

温度响应型纳米载体一般会采用临界溶解温度较低的热敏脂质体或聚合物作为温度响应的组分. 二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)在 41℃ 时由“凝胶”态转变到“液晶”态结构, 是一种理想的热敏脂质体^[7-8]. 例如, 采用 DPPC 和二肉豆蔻酰磷酸胆碱

* 国家自然科学基金(21375141, 81401509, 81371679, 21404115, 81401520, 21701033), 重要国际科技合作项目(2015DFH50230), 广东省自然科学基金(2017A030313079, 2017A030313726), 东莞社会科技发展项目(2015108101019), 中国博士后基金面上项目(2017M612803)和广东医科大学科研基金面上培育项目(M2016006)资助.

** 并列第一作者.

*** 通讯联系人. Tel: 0755-86392210

蔡林涛. E-mail: lt.cai@siat.ac.cn

鲁澄宇. E-mail: gdmclu@qq.com

郑明彬. E-mail: mb.zheng@siat.ac.cn

收稿日期: 2017-10-20, 接受日期: 2018-04-26

1 外源刺激响应型纳米载体

1.1 温度响应型纳米载体

温度响应型纳米载体内至少有一种组分在温度

(DMPC)与脂质体杂交,同时包载化疗药物阿霉素和光敏剂卟啉菁绿.该体系显著提高了药物的稳定性和肿瘤部位的富集.在荧光成像的引导下,近红

外激光激发光敏剂,使局部温度升高(43℃)而引发温敏脂质体发生相变,释放出所包载的阿霉素,实现了癌症可视化精准治疗(图1)^[9].

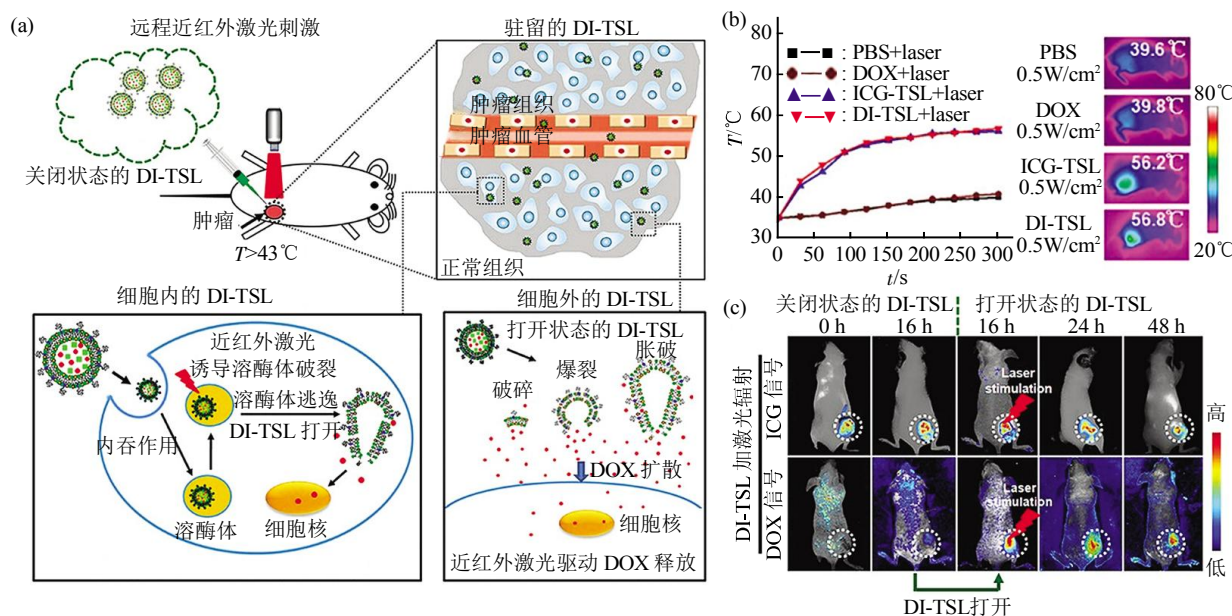


Fig. 1 Thermoresponsive nano-intelligent drug delivery system based on temperature response^[9]

图 1 基于温度响应的温敏纳米智能载药体系^[9]

(a) 近红外激光远程调节肿瘤部位温度上升和精确控制药物释放的原理图. (b) 肿瘤在激光照射下的温度上升曲线及相应的热成像图. (c) 肿瘤部位激光照射前后荧光实时监控药物释放图.

聚 N- 异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)是一种温度响应型高分子材料,在温度上升至最低临界溶解温度(LCST, 32℃)时,其构象由亲水的膨胀态急剧转变为疏水的收缩态,释放出包载的药物^[10-11].加入亲水性嵌段,可以提高 PNIPAM 的最低临界溶解温度,使之更符合载药系统需求.例如:在 PNIPAM 上连接壳聚糖并包载阿霉素形成纳米颗粒,其最低临界溶解温度可以提高至 38℃.结果显示,该纳米颗粒 25℃ 条件下只释放 38.2% 的阿霉素,在 37℃ 和 42℃ 时,阿霉素累积释放量达 73.2% 和 98.8%^[12].

乙酸芳樟酯的二嵌段共聚物能在较小的升温幅度下(40℃)发生相变,通过调整共聚物的分子结构和纳米载体的组成比例,可以使温度响应型纳米载体的相变温度接近体温,有利于纳米药物直接通过皮下或瘤周注射,提高肿瘤部位的药物富集量^[13].

1.2 磁响应型纳米载体

利用磁场作为纳米材料的响应刺激,优势在于磁场的独特性质:通过恒定磁场可以对纳米材料进

行定向介导;也能通过交变磁场使体内升温;或结合两者协同实现纳米材料的磁响应.磁响应纳米载体通过磁共振成像介导肿瘤的治疗,使诊断和治疗集成到单个体系中实现诊疗一体化^[14-15].

磁响应纳米载体进入体内后,可通过外源性磁场作用实现磁性介导.在实体肿瘤模型中,磁性介导能够实现极高的药物肿瘤富集效果,但是磁响应纳米颗粒存在着控释效果差、载药量低等缺陷.为突破这一限制,通常使用共价键将药物分子与纳米载体偶联.通过纳米自组装在四氧化三铁纳米晶外包覆角鲨烯-吉西他滨共聚物,能够实现极高的药物装载且不会发生药物的爆发性释放,该纳米载体在白血病模型中还表现出增强的磁共振成像造影能力和显著增强的化疗效果^[16].磁性纳米载体还可以负载寡核苷酸用于细胞基因转染.四氧化三铁偶联穿膜肽-寡核苷酸复合物形成的纳米颗粒,具有极高的生物相容性,磁场定向介导下的转染效率比于普通的穿膜肽-寡核苷酸复合物提高了将近 4 倍^[17].

当磁性纳米颗粒被置于交变磁场(AMF)中时,

由于磁滞损耗或者尼尔弛豫, 可将吸收的能量转换为热释放出来, 因此磁性纳米材料与温敏型纳米材料复合形成磁热响应型纳米颗粒^[18-19]. 如将磁性纳米颗粒作为核心(如四氧化三铁纳米颗粒), 其表层包覆热敏聚合物(如 PNIPAM 水凝胶), 在交变磁场下磁性核心产生高热(45℃), 温敏的纳米颗粒外壳发生构象转变, 使得包载的 5- 氟尿嘧啶快速释放^[20].

1.3 超声响应型纳米载体

超声波具有非侵入性、无电离辐射、组织穿透深度等优良特性, 并能够通过超声频率、占空比、声时间便捷、灵活地进行调节. 超声波通过热效应、机械效应产生的空化现象、能量辐射等效果触发药物从载体中释放出来. 研究证实空化作用下的物理能量能够破坏纳米载体的稳定性、触发药物释放和诱导增强血脑屏障临时渗透性, 进而增加药物向肿瘤的传递^[21].

低频率超声波(频率在 kHz 范围内)易于实现空化阈值, 但同时可能会诱导血管渗透性增强, 导致肿瘤病灶的转移和扩散. 超声造影剂与超声波相互作用, 可以降低空化所需阈值用于超声诊断. 但是半衰期短、缺乏外渗等缺点限制了纳米微泡在组织靶向上的应用. 全氟碳(PFC)纳米制剂在超声作用下, PFC 纳米制剂的液滴被空化蒸发形成微泡, 从而促进肿瘤部位载体药物的释放, 显著提高治疗效果, 同时抑制了转移性扩散^[22]. PFC 还具有携带氧气的功能, 可用于超声触发释放氧气. 例如, PFC 纳米制剂经肺循环吸附氧气, 在肿瘤富集后使用超声刺激, 可触发氧气释放并改善肿瘤缺氧的微环境, 从而显著提高光动力和放射疗法抑制肿瘤的效果^[23].

THPMA 是一种具有不稳定缩醛基团的疏水性单体, 在超声作用下裂解为亲水性的甲基丙烯酸, 这一相变过程可用于超声触发纳米药物的释放^[24-25]. THPMA 连接温敏聚合物(如 p(MEO₂MA))后, 还可获得温度响应特性. 例如, 介孔二氧化硅纳米颗粒表面修饰 p(MEO₂MA)与 THPMA 的共聚物, 在 4℃时聚合物呈卷曲状, 可以使药物大量进入二氧化硅孔隙中, 在 37℃聚合物成折叠状态, 堵住二氧化硅孔道出口维持药物不被泄露. 实验结果显示, 该纳米颗粒表面的共聚物在 37℃超声诱导下发生相变, THPMA 基团水解暴露二氧化硅孔道出口, 从而释放出包载的阿霉素, 取得良好的肿瘤细胞杀伤效果^[26].

1.4 光响应型纳米载体

响应特定波长光照(紫外区、可见光或近红外区)的光敏系统可被设计为光响应型纳米载体, 用于药物控制, 实现按需给药. 光敏感基团偶氮苯基团及其衍生物在紫外或可见光刺激下发生异构化(在紫外光辐照下可从反式转变为顺式结构, 在可见光照射下可逆从顺式转变为反式结构), 能够非侵入性和远程实时调控实现光控制的药物释放^[27-28]. 新偶氮苯衍生物(在半乳糖和碳链间含偶氮苯结构)脂质体在黑暗条件下 10 h 内, 低于 10%阿霉素被释放出来, 而在紫外光(365 nm)照射下能瞬间释放约 100%的剂量^[29].

光触发药物输送的主要缺点是穿透深度低(约 10 mm), 这是由于软组织对低于 700 nm 的紫外/可见光具有强散射特性. 因此传统的光响应型纳米载体只适用于身体的浅表区域(如眼睛或皮肤)治疗. 开发使用长波长或双光子响应的新型光敏剂, 同时结合近红外激光(650~900 nm), 能够实现更深的组织穿透、低散射和最小的组织伤害, 使得近红外光触发药物控释的纳米载药体系更具临床应用前景^[30]. 例如, 近红外光(808 nm)照射金纳米棒, 由于光热转换效应温度迅速上升, 诱导金纳米棒表面共轭的 DNA 分子解旋, 释放与 GC 碱基对嵌合的阿霉素分子, 体内外实验取得了良好的抗肿瘤效果^[31].

2 内源刺激响应型纳米载体

2.1 pH 响应型纳米载体

因为肿瘤的快速生长与不规则的肿瘤血管生成, 导致组织内营养和氧气的缺乏, 肿瘤细胞主要依靠糖酵解代谢提供能量, 进而引起肿瘤间质酸性代谢物的产生, 使得实体瘤的 pH 值为 6.5~7.2, 低于正常组织(pH 值 7.4). 因此高效的 pH 敏感药物传输系统必须对肿瘤细胞外 pH 值的轻微差异产生明显反应.

例如在肿瘤组织的酸性环境下, 壳聚糖发生肿胀且氨基质子化, 能够促进封装的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)释放^[32]. 在 pH 值为 5.0 或 6.0 的酸性环境下, 聚多巴胺-介孔二氧化硅纳米颗粒表面的聚多巴胺涂层脱离, 可以迅速释放两亲性阳离子药物地昔帕明(用于治疗抑郁症、过敏、高血压, 也适用于癌症治疗)^[33]. 通过对传统介孔二氧化硅进行表面苯甲醛功能基化, 同时在内部装载广谱性抗癌药阿霉素(DOX), 可以通过 DOX 的氨基与苯甲醛的

醛基形成 pH 敏感的动态苯甲酰亚胺共价键, 从而使药物 DOX 本身作为“门控开关”, 实现了肿瘤部位 pH 敏感的药物“自我门控”纳米给药系统^[34]. 双 pH 响应的纳米载体在肿瘤治疗过程具有更智能的调控行为. 例如, 由 pH 敏感核心和阴离子壳组成的双 pH 敏感胶束, 在肿瘤组织微酸环境下(pH 值 6.8~7.0)阴离子壳电荷由负变正(电荷反转), 使得纳米胶束容易被细胞摄取, 在细胞内涵体/溶酶体中(pH 值 4.5~6.0), pH 敏感核心质子化而快速

释放子紫杉醇^[35]. 双荧光敏感的 pH 纳米探针也可被运用于精确测定活细胞内 pH 值的变化. 双荧光纳米探针含有两种 pH 敏感型荧光染料(异硫氰酸荧光素和罗丹明内酯). 异硫氰酸荧光素的荧光随着 pH 的增加而增加, 而罗丹明内酯在中性和碱性条件下几乎没有荧光但在酸性条件下荧光随着酸性增加而增加. 因此该探针在中性和碱性条件下发绿色荧光, 而酸性条件下则同时具有红色荧光和相对变弱的绿色荧光(图 2)^[36].

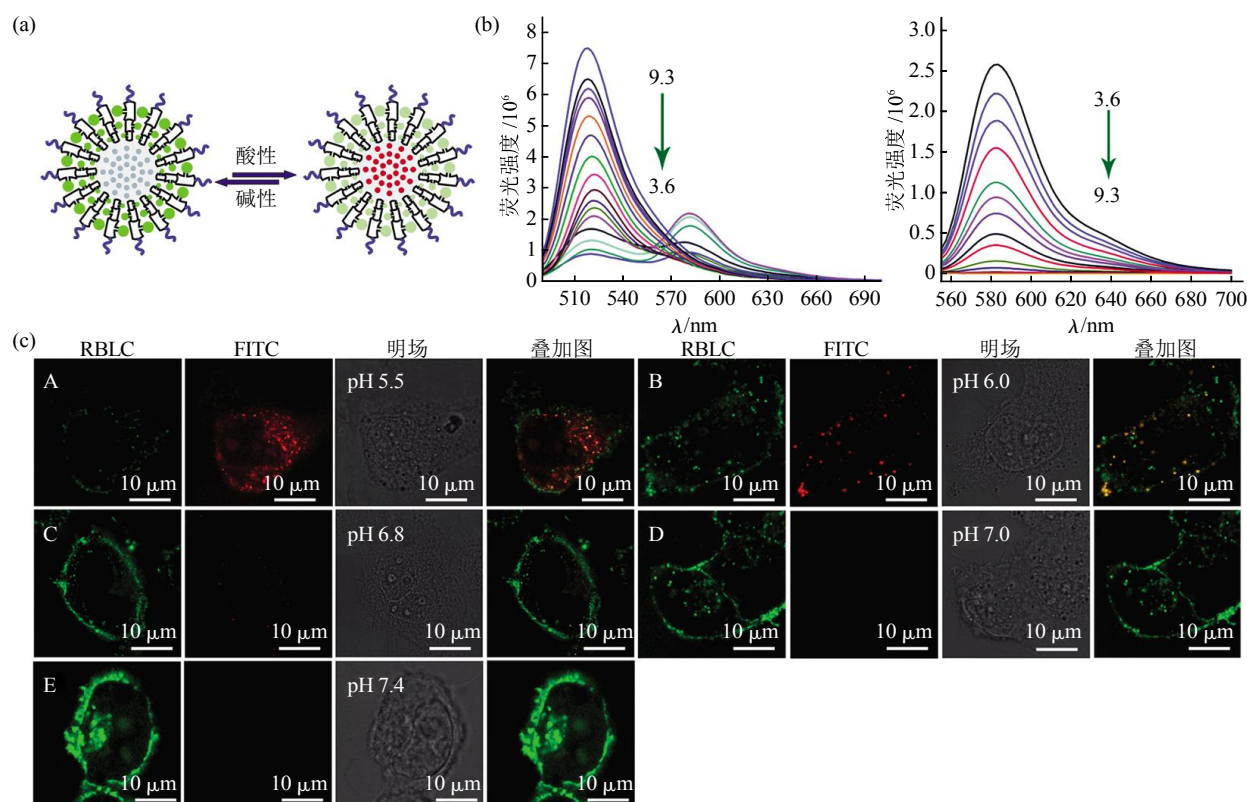


Fig. 2 pH-sensitive nanoprobes with dual fluorescence sensitivity^[36]

图 2 双荧光敏感的 pH 纳米探针^[36]

(a) pH 敏感纳米探针在酸/碱条件下的响应原理图. (b) 在不同 pH 值条件下双波长激发(λ_{ex}=488 nm/550 nm)的荧光发射图谱. (c) 不同 pH 值条件下细胞荧光图.

利用内涵体/溶酶体的酸性环境, 实现纳米载药系统的溶酶体逃逸和细胞质中的药物释放是抗肿瘤的另一策略^[37-40]. 如利用羧甲基壳聚糖和穿膜肽(TAT)的自组装包封 miRNA 形成纳米颗粒, 在细胞溶酶体的酸性环境(pH 5.5)发生质子化反应, 使溶酶体溶胀而实现溶酶体逃逸, 并在细胞质内释放 miRNA, 有效地抑制了食管癌细胞的增殖和迁徙^[41].

2.2 氧化还原响应型纳米载体

二硫键易于被谷胱甘肽(GSH)催化断裂, 该氧化还原特性可用于破坏材料原有的超分子结构成为不规则形态. 介孔硅材料、具有硫醇断裂键的树突状分子-药物共轭体、基于醌-脂共轭物的脂质体或含有二硫键的纳米凝胶都能够实现还原响应^[6]. 与正常组织相比, 肿瘤组织的细胞内(约 10 mmol/L)和细胞外(约 2 μmol/L)谷胱甘肽浓度差异较大, 可

用于触发药物在细胞质中的释放^[42-43]。基于这种还原反应, 以二硫键形式连接葡聚糖与光敏剂(Ce6), 可以起到开关的作用, 在血液循环中保持 Ce6 自

猝灭状态, 而在肿瘤部位发生还原反应并释放药物, 荧光信号增强实现肿瘤的认识(图 3)^[44]。

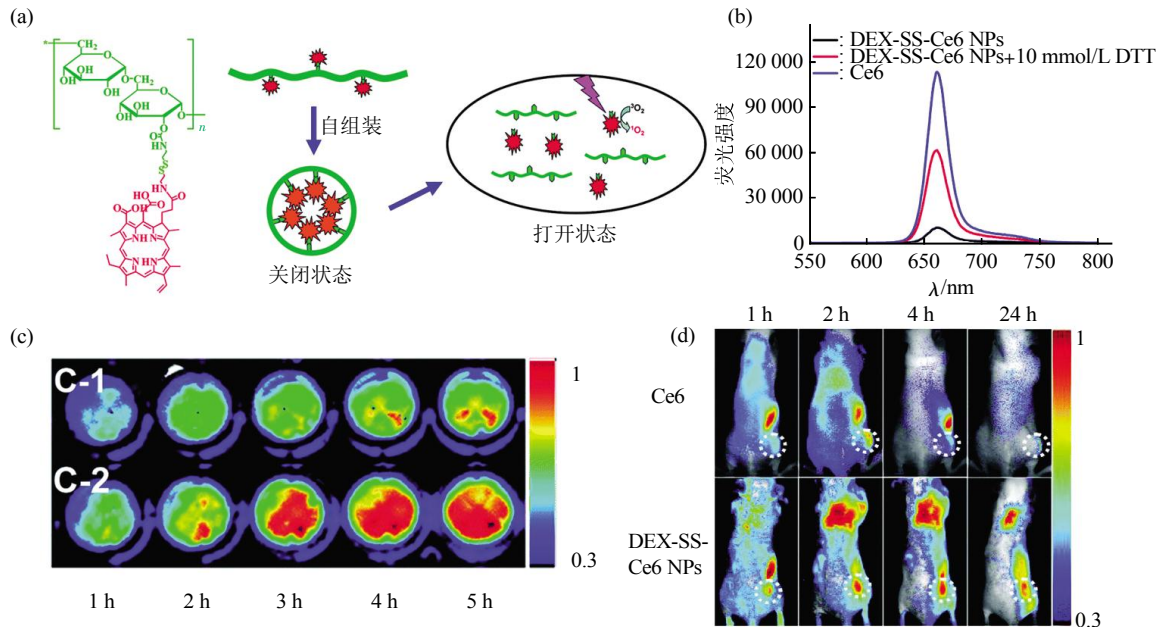


Fig. 3 Redox-sensitive nanoparticles for efficient drug release^[44]

图 3 还原响应型纳米颗粒用于高效的药物释放^[44]

(a) 还原响应型 DEX-SS-Ce6 NPs 的化学结构及氧化还原示意图. (b) DEX-SS-Ce6 NPs 在还原剂(DTT)还原后荧光增加. (c) DEX-SS-Ce6 NPs 在培养基中(无细胞, c-1)和细胞中(c-2)的荧光图像. (d) DEX-SS-Ce6 NP 活体肿瘤荧光成像.

核酸分子与还原性阳离子聚合物(如聚二硫胺、聚酰胺)络合能够实现络合物的快速分解, 从而增强基因的转染或沉默效率. 例如, 以聚合物胶束为核心(包载 siRNA), 聚酰胺作为中间层, 表层再修饰聚乙二醇(PEG)的纳米载体, 能实现药物在细胞质中的释放以及高效的活体内基因沉默^[45]。

2.3 酶催化响应型纳米载体

在肿瘤或炎症等病理条件下, 特定酶(如蛋白酶、磷脂酶、糖苷酶)表达会发生相应改变. 酶催化响应型纳米载体可以利用酶促反应发生结构变化从而控制药物释放, 实现靶向部位的药物积累. 在肺部肿瘤区域, 利用其高表达的金属蛋白酶 9 (MMP-9)水解纳米颗粒表面上的多肽序列, 可以实现在人类和小鼠的肺肿瘤组织选择性释放抗肿瘤药物(顺铂)^[46]. 低聚戊二醛可以诱导阳离子二苯基丙氨酸自组装成单分散性良好的酶响应纳米颗粒, 在生理条件下, 酶能触发该纳米颗粒释放出阿霉素, 相比于同等剂量的游离阿霉素, 酶响应纳米颗粒在

体外能更有效地杀伤 HeLa 细胞(人宫颈癌细胞)^[47]。

组织蛋白酶 B 在肿瘤细胞溶酶体具有高表达水平, 可以特异性水解短肽(GFLG). 利用这一特性, 在介孔二氧化硅纳米粒子表面以 GFLG 连接功能性配体, 不仅可以实现纳米颗粒的靶向识别, 在肿瘤细胞溶酶体内, 该颗粒表面的 GFLG 还可以被组织蛋白酶 B 水解, 从而释放出所包载的阿霉素, 增强抗肿瘤活性^[48]。

3 结论与展望

如何有效地递送药物至肿瘤位置, 并高效释放药物仍然是纳米给药体系在肿瘤诊断和治疗领域发展所面临的重要瓶颈. 刺激响应型纳米载体根据外界的细微变化而改变自身的物理行为或化学结构, 从而在肿瘤部位实现定点、定量和定时的药物释放, 达到药物高效的治疗效果, 为肿瘤的研究和诊疗带来飞跃性的进展. 然而, 刺激响应型纳米载体的研发还处于起步阶段, 日新月异的技术发展为肿

瘤的临床诊断和治疗提出了更高的要求。许多载体存在载药量低、生物安全性有待进一步考察等问题。为了达到临床应用的目的,构建的智能纳米载体需要具有生物相容和易降解、高载药量,并在循环过程维持药物低泄露等特性,能够优先富集于肿瘤部位并在各种环境刺激下迅速释放药物。此外,集成多种刺激响应为一体的纳米载体,可以更加灵敏地根据不同的环境做出相适应的应答,精确地按需控制药物呈递和释放,是纳米给药系统研究中的未来方向。

参 考 文 献

- [1] Singh D, Minz A P, Sahoo S K. Nanomedicine-mediated drug targeting of cancer stem cells. *Drug Discov Today*, 2017, **22**(6): 952-959
- [2] Kumari P, Ghosh B, Biswas S. Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. *J Drug Target*, 2016, **24**(3): 179-191
- [3] Hare J I, Lammers T, Ashford M B, *et al.* Challenges and strategies in anti-cancer nanomedicine development: an industry perspective. *Adv Drug Delivery Rev*, 2017, **108**(1): 25-38
- [4] Wang L, Huang J, Chen H, *et al.* Exerting enhanced permeability and retention effect driven delivery by ultrafine iron oxide nanoparticles with T1-T2 switchable magnetic resonance imaging contrast. *ACS Nano*, 2017, **11**(5): 4582-4592
- [5] Chen B, Dai W, Bing H, *et al.* Current multistage drug delivery systems based on the tumor microenvironment. *Theranostics*, 2017, **7**(3): 538-558
- [6] Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nat Mater*, 2013, **12**(11): 991-1003
- [7] Th T, Ht N, Nv L, *et al.* Engineering of multifunctional temperature-sensitive liposomes for synergistic photothermal, photodynamic, and chemotherapeutic effects. *Int J Pharm*, 2017, **528**(1-2): 692-704
- [8] Shah S A, Aslam Khan M U, Arshad M, *et al.* Doxorubicin-loaded photosensitive magnetic liposomes for multi-modal cancer therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, **148**: 157-164
- [9] Zhao P, Zheng M, Luo Z, *et al.* NIR-driven smart theranostic nanomedicine for on-demand drug release and synergistic antitumor therapy. *Scientific Reports*, 2015, **5**: 14258-14271
- [10] Chen S, Jiang F, Cao Z, *et al.* Photo, pH, and thermo triple-responsive spiropyran-based copolymer nanoparticles for controlled release. *Chem Commun (Camb)*, 2015, **51**(63): 12633-12636
- [11] Ulasan M, Yavuz E, Bagriacik E U, *et al.* Biocompatible thermoresponsive PEGMA nanoparticles crosslinked with cleavable disulfide-based crosslinker for dual drug release. *J Biomed Mater Res A*, 2015, **103**(1): 243-251
- [12] Antoniraj M G, Kumar C S, Kandasamy R. Synthesis and characterization of poly (N-isopropylacrylamide)-g-carboxymethyl chitosan copolymer-based doxorubicin-loaded polymeric nanoparticles for thermoresponsive drug release. *Colloid Polym Sci*, 2016, **294**(3): 527-535
- [13] Banik B L, Fattahi P, Brown J L. Polymeric nanoparticles: the future of nanomedicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine & Nanobiotechnology*, 2015, **8**(2): 271-299
- [14] Taghizadeh B, Taranejoo S, Monemian S A, *et al.* Classification of stimuli-responsive polymers as anticancer drug delivery systems. *Drug Delivery*, 2015, **22**(2): 145-155
- [15] Wang Z, Qiao R, Na T, *et al.* Active targeting theranostic iron oxide nanoparticles for MRI and magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation of lung cancer. *Biomaterials*, 2017, **127**: 25-35
- [16] Schleich N, Danhier F, Préat V. Iron oxide-loaded nanotheranostics: major obstacles to *in vivo* studies and clinical translation. *J Control Release*, 2015, **198**(28): 35-54
- [17] Dowaidar M, Abdelhamid H N, Hallbrink M, *et al.* Magnetic nanoparticle assisted self-assembly of cell penetrating peptides-oligonucleotides complexes for gene delivery. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 9159-9169
- [18] Kobayashi T, Ito A, Honda H. Magnetic nanoparticle-mediated hyperthermia and induction of anti-tumor immune responses [M]. *Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside*. Springer. 2016: 137-150
- [19] Sasikala A R K, Unnithan A R, Yun Y H, *et al.* An implantable smart magnetic nanofiber device for endoscopic hyperthermia treatment and tumor-triggered controlled drug release. *Acta Biomater*, 2016, **31**: 122-133
- [20] Shen B, Ma Y, Yu S, *et al.* Smart multifunctional magnetic nanoparticle-based drug delivery system for cancer thermo-chemotherapy and intracellular imaging. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(37): 24502-24508
- [21] Park J, Aryal M, Vykhodtseva N, *et al.* Evaluation of permeability, doxorubicin delivery, and drug retention in a rat brain tumor model after ultrasound-induced blood-tumor barrier disruption. *J Control Release*, 2016, **250**(28): 77-85
- [22] Rapoport N Y, Kennedy A M, Shea J E, *et al.* Controlled and targeted tumor chemotherapy by ultrasound-activated nanoemulsions/microbubbles. *J Control Release*, 2009, **138** (3): 268-276
- [23] Song X, Feng L, Liang C, *et al.* Ultrasound triggered tumor oxygenation with oxygen-shuttle nanoperofluorocarbon to overcome hypoxia-associated resistance in cancer therapies. *Nano Lett*, 2016, **16**(10): 6145-6153
- [24] Paris J L, De La Torre P, Victoria Cabanas M, *et al.* Vectorization of ultrasound-responsive nanoparticles in placental mesenchymal stem cells for cancer therapy. *Nanoscale*, 2017, **9**(17): 5528-5537
- [25] Kamaly N, Yameen B, Wu J, *et al.* Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release. *Chem Rev*, 2016, **116**(4): 2602-2663
- [26] Paris J L, Cabanas M V, Manzano M, *et al.* Polymer-grafted mesoporous silica nanoparticles as ultrasound-responsive drug carriers. *ACS Nano*, 2015, **9**(11): 11023-11033
- [27] Yuan Q, Zhang Y, Chen T, *et al.* Photon-manipulated drug release

- from a mesoporous nanocontainer controlled by azobenzene-modified nucleic acid. *ACS Nano*, 2012, **6**(7): 6337–6344
- [28] Yan H, Teh C, Sreejith S, *et al.* Functional mesoporous silica nanoparticles for photothermal-controlled drug delivery *in vivo*. *Angew Chem*, 2012, **51**(33): 8373–8377
- [29] Liu D, Wang S, Xu S, *et al.* Photocontrollable intermittent release of doxorubicin hydrochloride from liposomes embedded by azobenzene-contained glycolipid. *Langmuir*, 2017, **33** (4): 1004–1012
- [30] Yang X, Yang M, Pang B, *et al.* Gold nanomaterials at work in biomedicine. *Chem Rev*, 2015, **115**(19): 10410–10488
- [31] Xiao Z, Ji C, Shi J, *et al.* DNA self-assembly of targeted near-infrared-responsive gold nanoparticles for cancer thermochemotherapy. *Angew Chem*, 2012, **51**(47): 11853–11857
- [32] Deng Z, Zhen Z, Hu X, *et al.* Hollow chitosan-silica nanospheres as pH-sensitive targeted delivery carriers in breast cancer therapy. *Biomaterials*, 2011, **32**(21): 4976–4986
- [33] Chang D, Gao Y, Wang L, *et al.* Polydopamine-based surface modification of mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive drug delivery vehicles for cancer therapy. *J Colloid Interface Sci*, 2016, **463**: 279–287
- [34] Zeng X, Liu G, Tao W, *et al.* A drug-self-gated mesoporous antitumor nanoplatform based on pH-sensitive dynamic covalent bond. *Adv Funct Mater*, 2017, **27**(11): 1605985
- [35] Shan T, Meng Q, Sun H, *et al.* Dual pH-sensitive micelles with charge-switch for controlling cellular uptake and drug release to treat metastatic breast cancer. *Biomaterials*, 2016, **114**: 44–53
- [36] Gong P, Yang Y, Yi H, *et al.* Polypeptide micelles with dual pH activatable dyes for sensing cells and cancer imaging. *Nanoscale*, 2014, **6**(10): 5416–5424
- [37] Zhu S, Lansakarap D S P, Li X, *et al.* Lysosomal delivery of a lipophilic gemcitabine prodrug using novel acid-sensitive micelles improved its antitumor activity. *Bioconjug Chem*, 2012, **23** (5): 966–980
- [38] Liu B, Chen H, Li X, *et al.* pH-responsive flower-like micelles constructed *via* oxime linkage for anticancer drug delivery. *Rsc Advances*, 2014, **4**(90): 48943–48951
- [39] Li X, Yang W, Zou Y, *et al.* Efficacious delivery of protein drugs to prostate cancer cells by PSMA-targeted pH-responsive chimaeric polymersomes. *J Control Release*, 2015, **220**(Pt B): 704–714
- [40] Xu X, Wu J, Liu Y, *et al.* Ultra-pH-responsive and tumor-penetrating nanoplatform for targeted siRNA delivery with robust anti-cancer efficacy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, **55** (25): 7091–7094
- [41] Deng X, Wang Y, Zhang F, *et al.* Acidic pH-induced charge-reversal nanoparticles for accelerated endosomal escape and enhanced microRNA modulation in cancer cells. *Chem Commun (Camb)*, 2016, **52**(15): 3243–3246
- [42] Han H, Wang H, Chen Y, *et al.* Theranostic reduction-sensitive gemcitabine prodrug micelles for near-infrared imaging and pancreatic cancer therapy. *Nanoscale*, 2016, **8**(1): 283–291
- [43] Curcio M, Diaz-Gomez L, Cirillo G, *et al.* pH/redox dual-sensitive dextran nanogels for enhanced intracellular drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **117**: 324–332
- [44] Liu P, Yue C, Sheng Z, *et al.* Photosensitizer-conjugated redox-responsive dextran theranostic nanoparticles for near-infrared cancer imaging and photodynamic therapy. *Polymer Chemistry*, 2014, **5**(3): 874–881
- [45] Suma T, Miyata K, Anraku Y, *et al.* Smart multilayered assembly for biocompatible siRNA delivery featuring dissolvable silica, endosome-disrupting polycation, and detachable PEG. *ACS Nano*, 2012, **6**(8): 6693–6705
- [46] Van Rijt S H, Bolukbas D A, Argyo C, *et al.* Protease-mediated release of chemotherapeutics from mesoporous silica nanoparticles to *ex vivo* human and mouse lung tumors. *ACS Nano*, 2015, **9**(3): 2377–2389
- [47] Zhang H, Fei J, Yan X, *et al.* Enzyme-responsive release of doxorubicin from monodisperse dipeptide-based nanocarriers for highly efficient cancer treatment *in vitro*. *Adv Funct Mater*, 2015, **25**(8): 1193–1204
- [48] Cheng Y J, Luo G F, Zhu J Y, *et al.* Enzyme-induced and tumor-targeted drug delivery system based on multifunctional mesoporous silica nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, **7**(17): 9078–9087

Research Progress of Stimuli Responsive Nanocarriers in Diagnosis and Treatment of Cancer*

TIAN Hao^{1,2)**}, ZHAO Peng-Fei^{2)**}, ZHENG Ming-Bin^{1,2)***}, MA Ai-Qing^{1,2)},
LUO Zhen-Yu²⁾, CHEN Shi-Chun¹⁾, LU Cheng-Yu^{1)***}, CAI Lin-Tao^{2)***}

¹⁾ Key Laboratory for Nanomedicine of Guangdong Medical University, Dongguan Key Laboratory of Drug Design
and Formulation Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China;

²⁾ CAS Key of Laboratory of Health Informatics, Guangdong Key Laboratory of Nanomedicine, Shenzhen Institutes of Advanced Technology,
Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

Abstract Stimuli responsive nanocarriers as nano-intelligent drug delivery system could make corresponding change in structure and physicochemical properties for response to external stimulus. Take the advantages of avoiding premature drug release and improving the drug concentration in the lesion, they have become a focus in diagnosis and treatment of cancer and were widely used to control drug delivery and release. Based on the temperature, magnetic field, ultrasonic, light, pH and other endogenous and endogenous stimulus, we reviewed the recent research development of stimuli responsive nanocarriers in the field of tumor diagnosis and treatment in this paper.

Key words stimuli responsive, drug release, nanocarriers, drug delivery, cancer

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0393

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (21375141, 81401509, 81371679, 21404115, 81401520 and 21701033), Key International S&T Cooperation Project (2015DFH50230), Natural Science Foundation of Guangdong Province (2017A030313079, 2017A030313726), Dongguan Project on Social Science and Technology Development (2015108101019), Chinese Postdoctoral Project (2017M612803) and Science Foundation of Guangdong Medical University (M2016006).

**These authors contributed equally to this work.

***Corresponding author. Tel: 86-755-86392210

ZHENG Ming-Bin. E-mail: mb.zheng@siat.ac.cn

LU Cheng-Yu. E-mail: gdmclu@qq.com

CAI Lin-Tao. E-mail: lt.cai@siat.ac.cn

Received: October 20, 2017 Accepted: April 26, 2018