

智能响应型纳米载体用于核酸类药物递送的研究进展

李慧^{1,2*}, 张金榜^{1,2}, 李佳欣^{1,2}, 李志平^{2#}(1. 河南大学药学院, 河南开封 475004; 2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)09-1147-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.09.21



摘要 核酸类药物可以直接对特定蛋白表达相关基因进行调控,同时因其序列设计简单、合成修饰方便、作用机制明确,已受到越来越多的关注,且有望成为肿瘤治疗等领域最有前景的药物之一。然而,核酸类药物必须依赖有效载体才能克服自身局限性以及各种跨膜障碍进而发挥疗效。目前,非病毒核酸类递送载体多存在转染效率较低的缺点,为此,研究者们设计了一系列针对体内病理环境和体外物理刺激的智能响应型纳米载体,该类载体可通过响应体内pH、氧化还原条件等特定变化或者温度、光照、超声波、磁场等外部刺激,来实现核酸类药物的精准调控释放,并提高其在靶细胞内的转染效率,降低其对正常组织和细胞的毒副作用。本文综述了当前智能响应型纳米载体在核酸类药物递送领域的研究进展,对智能响应型核酸类药物载体的功能设计及作用特点进行了介绍,以期对核酸类药物及其递送系统的研究提供参考。

关键词 核酸类药物; 纳米载体; 递送系统; 智能响应; 内源性刺激; 物理刺激

Research progress of smart responsive nanocarriers for nucleic acid drug delivery

LI Hui^{1,2}, ZHANG Jinbang^{1,2}, LI Jiaxin^{1,2}, LI Zhiping²(1. School of Pharmacy, Henan University, Henan Kaifeng 475004, China; 2. Institute of Poisons and Drugs, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China)

ABSTRACT Nucleic acid drugs have received increasing attention and are considered to be potential for the therapy of many diseases such as tumor therapy. This is due to their selective regulation of specific protein expression, simple sequence design, easy synthesis and modification, and clear mechanism of action. However, nucleic acid drugs have to be delivered by carriers to overcome their limitations and various transmembrane barriers. Currently, most non-viral nucleic acid delivery carriers have the disadvantage of poor transfection efficiency. The researchers design a series of smart responsive nanocarriers that respond to the pathological environments *in vivo* or physical stimulations *in vitro*. By responding to internal special changes such as pH values and redox conditions or to external stimuli such as temperature, ultrasound, magnetic field and light, the smart responsive nanocarriers can achieve precise regulation of drug release, enhance the transfection efficiency of nucleotides in target cells and reduce the toxic side effects on normal tissues and cells. This review summarizes the progress of smart responsive nanocarriers in the field of nucleic acid drugs delivery and introduces the functional design and features of smart responsive nanocarriers. The intent is to provide a reference for the development of nucleic acid drugs and their delivery systems.

KEYWORDS nucleic acid drugs; nanocarriers; delivery system; smart responsive; endogenous stimulus; physical stimulus

核酸类药物又称核苷酸类药物,主要指各种具有不同功能的寡聚RNA或寡聚DNA,在基因水平发挥疾病治疗作用。一般认为,核酸类药物包括适配体(aptamer)、反义核酸(antisense nucleic acid)、核酶(ribozyme)以及RNA干扰剂等,该类药物具有特定的作用机制和作用靶点,能特异性地实现治疗作用,有望成为肿瘤治

疗等领域最有前景的药物之一^[1]。然而,核酸类药物分子量大,不易被细胞摄取,自身稳定性差,同时必须进入细胞才能发挥作用^[2]。因此,核酸类药物必须依赖有效的细胞内递送载体才能发挥疗效^[3]。

目前,用于核酸类药物的递送载体包括病毒载体和非病毒载体,通常病毒类载体具有较高的转染效率,但由于该类载体存在免疫原性强、制备流程复杂、肿瘤蓄积性差以及恢复毒力概率高等问题,极大地限制了其在核酸类药物递送方面的应用。为此,相关研究者开始探

* 硕士研究生。研究方向:药物制剂。E-mail: 1551398517@qq.com

通信作者:副研究员,硕士生导师,博士。研究方向:药物制剂。E-mail: dearwood2010@126.com

索生物相容性好、体内免疫原性低、设计灵活并且具有大规模生产潜力的非病毒载体,如纳米粒、脂质体以及碳纳米管等^[1-4]。但是,相比于病毒载体,非病毒载体基因转染效率较低,限制了其在临床治疗中的进一步应用。因此,研究者们又尝试利用药物递送过程中遇到的各种环境变化来触发药物释放,进而提高核酸类药物的转染效率——智能响应型纳米载体应运而生。该类载体可通过响应体内pH、氧化还原条件等体内特定变化或者超声波、光照、磁场和电场等外部刺激,来实现核酸类药物的精准调控释放,并提高其在靶细胞内的转染效率,降低其对正常组织和细胞的毒副作用^[5]。

本文主要针对智能响应型纳米载体在核酸类药物递送中的研究进展进行综述,以期对核酸类药物及其递送系统的研究提供参考。

1 内源性刺激响应型纳米载体

内源性刺激主要是指由人体内部因素产生或引起的生理/病理条件变化。针对靶器官/靶组织/靶细胞的酸碱度、氧化还原性以及关键过表达酶等的变化而产生的响应是目前内源性刺激响应型纳米载体研究的热点。基于此,笔者从纳米载体响应体内pH、氧化还原条件和酶促活化等体内特定变化方面进行综述。

1.1 pH响应型纳米载体

为维持快速生长和增殖,肿瘤细胞中存在着较高水平的新陈代谢,具体表现为葡萄糖摄取的增加、糖酵解产物(乳酸)的大量积聚以及尿酸和嘌呤等分解代谢产物释放量的激增;同时,谷氨酰胺分解、碳酸氢盐的消耗以及二氧化碳的产生增加,可导致实体肿瘤组织细胞外环境的pH显著降低,可降低至6.0^[6]。此外,肿瘤细胞的溶酶体pH为4.5~5.0、内涵体pH为5.5~6.0,肿瘤组织和正常组织微环境之间的pH差异为pH响应型纳米载体的高效定点释放和核酸的精准递送提供了理论依据^[6]。

研究人员已经报道了多种利用病变组织内外pH差异精准递送核酸类药物的策略,包括利用酸不稳定的化学键(如亚胺键、酰胺键、胺键和酯键等)或者pH敏感官能团(如羧基、氨基、氮杂环和磺胺等)实现响应。Li等^[7]利用酰胺键将壳聚糖连接到瓜丁胺上,合成了具有pH响应功能的壳聚糖-瓜丁胺偶联物(CS-DM-AGM),然后制成纳米粒,用于改善血管内皮生长因子-siRNA(VEGF-siRNA)的递送效率。结果显示,在肿瘤细胞的弱酸性环境中,CS-DM-AGM的酰胺键断裂,电荷发生反转,促进肿瘤细胞内吞,进而显著增加体内外的基因沉默效率和肿瘤细胞凋亡。Dong等^[7]将阿霉素(DOX)与聚乙烯亚胺(PEI)偶联的化合物(PEI-HZ-DOX)及以

聚乙二醇(PEG)连接的叶酸修饰的PEI(PEI-PEG-Folate)与siRNA自组装形成纳米复合物,该递送系统综合利用PEG和叶酸介导的长循环靶向作用、PEI的质子海绵效应以及胺键的pH响应性等实现了药物的靶部位触发放,极大地提高了DOX和siRNA在癌细胞的蓄积,显著增强了抑瘤效果。此外,Kumar等^[8]报道了一种pH响应型脂质体,该脂质体由二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)、(2,3-二油氧基丙基)三甲基氯化铵(DOTAP)、卵磷脂和胆固醇组成,主要利用DOPE在酸性条件下的倒六方晶相转变特性,实现了肿瘤细胞内部质粒DNA(pDNA)的大量释放,获得了比市售Lipofectamine[®] 2000更高效的体内转染效率。

1.2 氧化还原响应型纳米载体

谷胱甘肽(glutathione, GSH)是维持细胞中含巯基的关键蛋白活性、阻止血红蛋白及其他金属辅助因子氧化的主要还原性物质^[9]。正常组织细胞内外GSH的浓度为2~10 mmol/L或2~20 mmol/L;然而,由于异常的增殖速度以及活跃的代谢能力,肿瘤细胞中GSH浓度为正常细胞的7~10倍^[10]。基于此,研究者们设计出多种氧化还原响应型聚合物,使其可以在高浓度还原物质作用下发生结构/构象变化,实现药物的智能释放^[11]。

Son等^[12]合成了肿瘤靶向肽(cNGR)连接的含有二硫键的支链聚乙烯亚胺聚合物(BPEI-SS-PEG-cNGR),该材料进一步与pDNA形成的纳米复合载体展现出cNGR介导的肿瘤靶向作用和二硫键氧化还原响应的协同效应,实现了pDNA在肿瘤组织中的靶向递送和有效释放。Mutlu Agardan等^[13]报道了一种基于PEG、PEI和磷脂酰乙醇胺(PE)的氧化还原响应型纳米胶束,该胶束能够高效浓缩siRNA,并响应细胞内还原条件,定位释放siRNA,进而触发RNA干扰(RNAi)机制。

1.3 酶响应型纳米载体

酶是一种对其底物具有高度特异性和高度催化效能的生物催化剂,主要参与体内各种关键性生理、病理活动,同时具有疾病相关性强的特点,因此被广泛应用于响应型载体材料的设计中。酶响应型载体材料可以因化学结构对酶敏感而发生催化裂解,改变载体结构,也可以在酶催化作用下发生配体暴露或电荷反转等物理变化,实现纳米载体的酶响应^[14-15]。

Li等^[16]构建了一种由肿瘤微环境敏感性多肽(TMSP)修饰的两亲性树状聚合物纳米载体,其中TMSP是由细胞穿透肽(CPP)、屏蔽肽(该肽氨基酸序列为EGGEGGEGGEGG)以及金属蛋白酶2/9可裂解的连接肽组成。TMSP在肿瘤组织中经金属蛋白酶催化裂解,

暴露出 CPP,有效提高了纳米载体的入胞效率,实现了 VEGF-siRNA 和紫杉醇在靶细胞内的有效递送。

1.4 其他生物刺激响应型纳米载体

与正常组织相比,肿瘤等病变组织微环境还有许多其他独有的特征,如高代谢导致肿瘤对葡萄糖等营养成分的摄取显著增加^[17]。这些特征亦成为智能响应型纳米载体设计的理论基础。Kim 等^[18]报道了一种由苯硼酸(PBA)、糖修饰 PEI 和 PEG 组成的阳离子聚合物 PBA-PEG-Cross-PEI 用于递送 DNA。结果显示,在肿瘤细胞内,PBA 和 PEI 结合被内涵体中的酸性环境或细胞内腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)破坏,以此实现 DNA 的有效释放,从而达到高转染效率和低细胞毒性的目的。

2 外源性刺激响应型纳米载体

尽管体内病变组织微环境的特异性变化为核酸类药物的智能调控释放提供了发挥空间,但个体差异的存在给其进一步开发应用带来了不确定因素。相对而言,外源性刺激如温度、光照、超声、磁场等更易于施加和控制,可根据不同个体的需求进行有效调控,因而具有广阔的应用前景。基于此,笔者从温度、光照、超声、磁场这几个刺激因素方面综述了热响应、光响应、超声响应、磁响应型纳米载体的研究进展。

2.1 热响应型纳米载体

热是最简单的刺激之一,其不仅可以人为施加,而且可以对施加热的程度、时间和空间进行精确控制,是一种颇具应用前景的外源性刺激。鉴于很多聚合物在达到临界相变温度或临界溶解温度时会发生相变或构象变化^[19],因此,很多研究者将这些具有热响应性能的载体材料用于核酸类药物的递送研究中。

Kurisawa 等^[20]合成了以 *N*-异丙基丙烯酰胺(IPAAm)-甲基丙烯酸二甲氨乙酯(DMAEMA)-甲基丙烯酸丁酯(BMA)为结构单元的共聚物——一种含有 8% DMAEMA 和 11% BMA 的共聚物 P(IP-8DA-11BM),其最低临界相容温度(lower critical solution temperature, LCST)为 21 °C;以其为载体材料递送 DNA,当降低温度至 LCST 以下时,聚合物水溶性增加、结构松散,从而导致 DNA 外泄,反之 DNA 则可以保留在载体内。体外转染结果亦显示,该聚合物在 37 °C 条件下孵育 48 h 后, DNA 的转染效率明显优于在 20 °C 条件下孵育 3 h,也优于在 37 °C 条件下继续孵育 45 h。

Wang 等^[19]合成了温敏型聚合物材料 *N*-异丙基丙烯酰胺-共-*N,N*-二甲基丙烯酰胺[P(NIPAAm-co-DMAAm)],其在水中的 LCST 约为 40 °C,并使用该材料修饰脂质体,获得了用于递送 siRNA 的温敏型脂质体。

结果表明,该温敏型脂质体在 37 °C 条件下与市售转染试剂 Lipofectamine RNAiMAX、未经修饰的脂质体和 PEG 化的脂质体相比,基因沉默效率更高且细胞毒性更低。

2.2 超声响应型纳米载体

超声是临床诊疗的一种常规手段,具有较强的能量聚焦能力和良好的穿透能力,这为其拓展应用提供了可能。相关研究发现,可以将超声与携载造影气体的药物递送载体联合应用,待载体达到目标组织后,通过施加高强度超声实现空化,诱导细胞膜形成暂时性气孔,从而释放药物^[21-22]。因此,超声与药物载体联合应用,不仅可以实现病灶可视化,同时也可以实现药物的定时、定位精准释放。有研究者将这种超声响应型递送载体应用于核酸类药物的递送研究中,并取得了良好的治疗效果^[23-24]。

Endo-Takahashi 等^[25]构建了一种同时负载全氟丙烷和 siRNA 的 PEG 化脂质气泡,在超声介导下,该载体不仅可以实现病灶部位的超声显影,而且可以实现病灶部位细胞内 siRNA 的有效递送,使得基因沉默效果得到显著提升。Fan 等^[26]构建了一种包载 DNA 的叶酸修饰微泡,在超声条件下,血脑屏障暂时性打开,微泡在超声作用下转变为纳米粒子进入脑实质,并在叶酸介导下实现肿瘤细胞的选择性内吞,完成靶细胞内的 DNA 递送。结果显示,该载体与超声联合应用后,显著提高了 DNA 在大脑肿瘤组织内的基因转染效率。

2.3 磁响应型纳米载体

由于磁场的施加几乎不需要与患者身体直接接触,且磁响应具有实时特点,因此,磁力被认为是精准触发药物释放的最佳外部物理刺激之一。目前,磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticles, MNPs)已广泛应用于磁共振成像、磁介体热疗以及药物递送等生物医学领域^[27-29]。MNPs 的物理靶向性和可选择性激活等特点使其在核酸类药物递送领域同样具有独特优势。

当前以 MNPs 作为高效的核酸类药物递送系统的策略主要有 2 种。一种是以增加治疗性纳米颗粒在肿瘤部位蓄积为目的的磁性靶向策略。如 Dalmina 等^[27]开发了一种递送 siRNA 的超顺磁性氧化铁纳米颗粒,为提高其生物相容性,该研究者以磷酸钙和聚乙二醇-聚阴离子共聚物对载体表面进行了包覆。结果显示,该载体可以携带 siRNA 向磁源方向移动,同时基因沉默效率的显著提升在基因水平和蛋白水平均得到证实,且未发现相关毒性。有报道以氧化铁纳米颗粒为磁性介质,通过产热刺激启动子(如热响应型启动子)诱导基因表达,这种方

式所生成的基因产物可以直接杀死细胞或者协同增加热疗的抗肿瘤效果^[28]。Yin 等^[29]报道了一种掺杂锌的高磁性氧化铁纳米粒,该载体不仅可以靶向递送 miRNA,而且可以诱发磁热效应发挥协同作用,从而显著提高抗肿瘤效果。

2.4 光响应型纳米载体

与其他外源性物理刺激相似,光刺激同样具有非入侵性,且可灵活把控施加强度、曝光时间和作用位置,因此得到了快速发展,并逐渐形成独特的诊疗方法,如光动力学疗法、光热疗法和放射动力学法等^[30]。

在施加光刺激后,载体中光敏材料的生色团或活性染料接受辐照能量后会产生可逆/不可逆的结构变化或者将辐射转换为热能提升局部温度,导致纳米载体的渗透性发生改变进而释放出荷载药物^[31]。Diguet 等^[32]将带有正电荷的光敏材料偶氮苯三甲基溴化铵与带有负电荷的阴离子烷基表面活性剂混合,通过自组装获得了粒径为 50~200 nm 的光响应型囊泡。该囊泡可经紫外光照射破裂,释放出包裹的 DNA,并显著提高其在细胞中的转染效率。此外,基于光化学内化的光激活效应可通过局部产生活性氧而破坏内吞体膜,进而提高基因的胞内转运效率。Jayakumar 等^[33]构建了一种具有核壳结构的近红外-紫外-可见光转换纳米粒子,该载体表面覆有双链吗啉基寡核苷酸和一种用于光化学内化(photochemical internalization, PCI)的光敏剂 TPPS2a,当施加近红外光照射时可产生 TPPS2a,诱发 PCI 效应,同时导致双链吗啉基寡核苷酸裂解,产生 RNAi 作用所需的紫外光和可见光,从而达到以近红外光照射促进内涵体逃逸和控制体内基因沉默效应的目的。

3 联合触发响应型纳米载体

人体环境复杂,相对于单一刺激响应型载体材料,联合应用多种触发机制可以更为有效地控制药物在体内的分布、蓄积以及在靶部位的释放,从而提高药物的治疗效果,降低毒副作用。在核酸类药物递送领域,为达到最佳递送效果,通常会同时应用几种不同的触发响应策略,比如可以结合不同的内源性刺激触发载体响应,也可以将内源性刺激与外部刺激结合起来共同触发载体响应^[18,34]。

An 等^[35]合成了一种具有 pH 和 GSH 双响应特性的 4 臂-聚乙二醇-b-聚二硫代组胺共聚物(4-arm PEG-SSPHIS),可与 DNA 形成表面近中性的纳米复合物。该载体可同时响应 pH 和 GSH(还原环境)刺激,快速释放 DNA,且在降低细胞毒性的同时显著提高了基因的转染效率。Mok 等^[36]则构建了一种新型超顺磁性氧化铁纳

米载体,该载体表面由 3 种功能分子即柠檬醛修饰的 PEI、PEG 修饰的 siRNA 以及 PEG 修饰的氯霉素(CTX)包覆。给药后,该载体在磁场以及肿瘤靶向配体 CTX 的引导下靶向于肿瘤组织,在肿瘤微环境的酸性条件下,PEI 的氨基暴露,电荷反转,产生细胞毒性作用,同时发挥质子海绵效应实现内涵体逃逸,将 PEG 修饰的 siRNA 递送至细胞质内,而 PEG 修饰的 siRNA 则可利用肿瘤细胞内的 GSH 实现二硫键的断裂,发挥基因沉默效应。该载体被认为是一种兼具靶向治疗作用的肿瘤核磁共振造影剂。

4 总结与展望

核酸类药物在常规药物难以治愈的遗传性疾病、病毒感染、心血管疾病和癌症等疾病中的治疗潜力巨大。尽管目前已有多种核酸类药物成功上市,但由于智能响应型纳米载体对病灶内部环境变化或外部施加的刺激因素高度敏感,进而实现对药物释放的精准调控,因此,理想的智能响应型核酸类药物纳米载体仍然是科学家们研究的重点之一。生理条件下,疾病发生的病变部位与正常组织有明显差异,在病变部位存在多种刺激因素信号,设计和开发能够对多种信号组合响应的联合触发响应型纳米载体有望进一步改善核酸类药物的释放性能。这些系统所具备的独有性能,包括高细胞摄取、低细胞毒性和特异性细胞内基因释放等能够解决单一刺激型响应系统存在的响应灵敏度不高、响应速度迟缓、刺激性大、免疫原性大等问题。如果该类载体能够实现从实验室到临床的转化,并在临床诊断和疾病治疗方面得以应用,将推动医药行业和制药行业的重大变革。

随着研究的不断深入,各种新型组分(如量子点)不断涌现,并已被加入到智能响应型核酸类药物载体行列以改善其可控性^[37-39]。智能响应型载体的运载目标已经从单一的核酸类药物或化疗药物逐步转变为多组分共载,释放功能也将从单一缓释到兼具靶向性、长循环、定时定点释放等多重功能。目前用于递送核酸的智能响应型纳米载体构建的材料有脂质体、树枝状聚合物、纳米乳剂、胶束、无机纳米颗粒等。常用的核酸递送纳米载体中,无机纳米材料及其复合材料具有不同于宏观材料的独特物理性质,如量子点的荧光性质、三氧化二铁纳米颗粒的磁热效应、金纳米颗粒的光热转化特性等,因此可以将无机纳米颗粒作为外部光、热、磁、氧等刺激响应的载体材料。基于以上纳米材料所构建的核酸类药物递送载体具有其他类型载体无法比拟的优势。首先,纳米载体主要通过表面吸附药物或内部包裹药物来实现药物的运载,合成的纳米颗粒具有巨大的比

表面积,可实现核酸类药物的高效负载;其次,研究人员可筛选性能不同的纳米材料,合成不同形状、大小、化学组成、多孔结构的纳米颗粒,并对其进行表面修饰,可使纳米载体针对不同的荷载药物,表现出不同的药代动力学性质和药效动力学性质。利用不同纳米材料构建的刺激响应型核酸类药物递送载体已经克服了非病毒载体核酸递送过程中的大部分障碍,但相较于临床应用的实际需求,许多非病毒核酸类药物递送载体在转染效率、生物安全性等方面仍有巨大的提升空间,载体的潜在毒性和全身清除效率的研究还有待进一步展开。

研究者若想要构建高效、低毒且精准靶向的智能响应型核酸类药物纳米载体,需要考虑到核酸药物的化学修饰、纳米材料的功能化、载体的制备技术以及给药途径的选择,同时需要结合具有可预测药代动力学和药效学特性的联合策略,以及明确的作用机制等。在许多情况下研究人员在构建载体时不可能对这些条件进行直接的排列组合比较,这些策略的正确性均会决定纳米载体是否能够构建成功。另外,目前蓬勃发展的人工智能和计算机建模的应用为解决这些问题也提供了一个新方向。

参考文献

- [1] YIN H, KANASTY R L, ELTOUKHY A A, et al. Non-viral vectors for gene-based therapy[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(8):541-555.
- [2] CHEN J, LIN L, GUO Z P, et al. Synergistic treatment of cancer stem cells by combinations of antioncogenes and doxorubicin[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2015, 30: 417-423.
- [3] FENTONO S, OLAFSONK N, PILLAI P S, et al. Advances in biomaterials for drug delivery[J/OL]. *Adv Mater*, 2018 [2022-03-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736981/>. DOI:10.1002/adma.201705328.
- [4] LI Y M, YANG J H, XU B, et al. Enhanced therapeutic siRNA to tumor cells by a pH-sensitive agmatine-chitosan bioconjugate[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(15): 8114-8124.
- [5] LIBERTI M V, LOCASALE J W. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3):211-218.
- [6] WORSLEY C M, VEALE R B, MAYNEE S. The acidic tumour microenvironment: manipulating the immune response to elicit escape[J/OL]. *Hum Immunol*, 2022[2022-03-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35216847/>. DOI: 10.1016/j.humimm.2022.01.014.
- [7] DONG D W, XIANG B, GAO W, et al. pH-responsive

complexes using prefunctionalized polymers for synchronous delivery of doxorubicin and siRNA to cancer cells[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(20):4849-4859.

- [8] KUMAR Y, KUCHE K, SWAMI R, et al. Exploring the potential of novel pH sensitive lipoplexes for tumor targeted gene delivery with reduced toxicity[J]. *Int J Pharm*, 2020, 573:118889.
- [9] SCHAFER F Q, BUETTNER G R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple[J]. *Free Radic Biol Med*, 2001, 30(11):1191-1212.
- [10] CHENG R, FENG F, MENG F H, et al. Glutathione-responsive nano-vehicles as a promising platform for targeted intracellular drug and gene delivery[J]. *J Control Release*, 2011, 152(1):2-12.
- [11] MOLLAZADEH S, MACKIEWICZ M, YAZDIMAMAGHANI M. Recent advances in the redox-responsive drug delivery nanoplatfoms: a chemical structure and physical property perspective[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118:111536.
- [12] SON S, SINGHA K, KIM W J. Bioreducible BPEI-SS-PEG-cNGR polymer as a tumor targeted nonviral gene carrier[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(24):6344-6354.
- [13] MUTLU AGARDAN N B, SARISOZEN C, TORCHILIN V P. Redox-triggered intracellular siRNA delivery[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2018, 54(49):6368-6371.
- [14] SONG S J, LEE S, LEE Y, et al. Enzyme-responsive destabilization of stabilized plasmid-lipid nanoparticles as an efficient gene delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 91: 20-30.
- [15] TAKEMOTO H, MIYATA K, NISHIYAMA N, et al. Bio-responsive polymer-based nucleic acid carriers[J]. *Adv Genet*, 2014, 88:289-323.
- [16] LI X, SUN A N, LIU Y J, et al. Amphiphilic dendrimer engineered nanocarrier systems for co-delivery of siRNA and paclitaxel to matrix metalloproteinase-rich tumors for synergistic therapy[J/OL]. *NPG Asia Mater*, 2018[2022-03-01]. <http://www.nature.com/articles/s41427-018-0027-4>. DOI:10.1038/s41427-018-0027-4.
- [17] ZHANG W M, ZHANG J, QIAO Z, et al. Functionally oriented tumor microenvironment responsive polymeric nanoassembly: engineering and applications[J]. *Chin J Polym Sci*, 2018, 36(3):273-287.
- [18] KIM J, LEE Y M, KIM H, et al. Phenylboronic acid-sugar grafted polymer architecture as a dual stimuli-responsive gene carrier for targeted anti-angiogenic tumor therapy[J].

Biomaterials, 2016, 75: 102-111.

- [19] WANG J, AYANO E, MAITANI Y, et al. Enhanced cellular uptake and gene silencing activity of siRNA using temperature-responsive polymer-modified liposome[J]. *Int J Pharm*, 2017, 523(1): 217-228.
- [20] KURISAWA M, YOKOYAMA M, OKANO T. Gene expression control by temperature with thermo-responsive polymeric gene carriers[J]. *J Control Release*, 2000, 69(1): 127-137.
- [21] RYCHAK J J, KLIBANOV A L. Nucleic acid delivery with microbubbles and ultrasound[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 72: 82-93.
- [22] SIRSI S R, BORDEN M A. Advances in ultrasound mediated gene therapy using microbubble contrast agents[J]. *Theranostics*, 2012, 2(12): 1208-1222.
- [23] WU J, LI R K. Ultrasound-targeted microbubble destruction in gene therapy: a new tool to cure human diseases[J]. *Genes Dis*, 2016, 4(2): 64-74.
- [24] YOSHIDA M, KAWAKAMI S, KONO Y, et al. Enhancement of the anti-tumor effect of DNA vaccination using an ultrasound-responsive mannose-modified gene carrier in combination with doxorubicin-encapsulated PEGylated liposomes[J]. *Int J Pharm*, 2014, 475(1/2): 401-407.
- [25] ENDO-TAKAHASHI Y, MARUYAMA K, NEGISHI Y. Nucleic acid delivery system by the combination of lipid bubbles and ultrasound[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(23): 2673-2677.
- [26] FAN C H, CHANG E L, TING C Y, et al. Folate-conjugated gene-carrying microbubbles with focused ultrasound for concurrent blood-brain barrier opening and local gene delivery[J]. *Biomaterials*, 2016, 106: 46-57.
- [27] DALMINA M, PITTELLA F, SIERRA J A, et al. Magnetically responsive hybrid nanoparticles for *in vitro* siRNA delivery to breast cancer cells[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 99: 1182-1190.
- [28] DE SOUSA M E, CARREA A, MENDOZA ZÉLIS P, et al. Stress-induced gene expression sensing intracellular heating triggered by magnetic hyperthermia[J]. *J Phys Chem C*, 2016, 120(13): 7339-7348.
- [29] YIN P T, SHAH B P, LEE K B. Combined magnetic nanoparticle-based microRNA and hyperthermia therapy to enhance apoptosis in brain cancer cells[J]. *Small*, 2014, 10(20): 4106-4112.
- [30] VANKAYALA R, KUO C L, NUTHALAPATI K, et al. Nucleus-targeting gold nanoclusters for simultaneous *in vivo* fluorescence imaging, gene delivery, and NIR-light activated photodynamic therapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2015, 25(37): 5934-5945.
- [31] LIU X K, JIANG M. Optical switching of self-assembly: micellization and micelle-hollow-sphere transition of hydrogen-bonded polymers[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2006, 45(23): 3846-3850.
- [32] DIGUET A, YANAGISAWA M, LIU Y J, et al. UV-induced bursting of cell-sized multicomponent lipid vesicles in a photosensitive surfactant solution[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(10): 4898-4904.
- [33] JAYAKUMAR M K G, BANSAL A, HUANG K, et al. Near-infrared-light-based nano-platform boosts endosomal escape and controls gene knockdown *in vivo*[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(5): 4848-4858.
- [34] HAIMOV-TALMOUD E, HAREL Y, SCHORI H, et al. Magnetic targeting of mTHPC to improve the selectivity and efficiency of photodynamic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(49): 45368-45380.
- [35] AN K K, ZHAO P, LIN C, et al. A pH and redox dual responsive 4-arm poly(ethylene glycol)-block-poly(disulfide histamine) copolymer for non-viral gene transfection *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5): 9067-9081.
- [36] MOK H, VEISEH O, FANG C, et al. pH-sensitive siRNA nanovector for targeted gene silencing and cytotoxic effect in cancer cells[J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(6): 1930-1939.
- [37] AHIRWAR S, MALLICK S, BAHADUR D. Photodynamic therapy using graphene quantum dot derivatives[J]. *J Solid State Chem*, 2020, 282: 121107.
- [38] REJINOLD N S, CHOI G, CHOY J H. Recent trends in nano photo-chemo therapy approaches and future Scopes [J]. *Coord Chem Rev*, 2020, 411: 213252.
- [39] KIM M W, JEONG H Y, KANG S J, et al. Anti-EGF receptor aptamer-guided co-delivery of anti-cancer siRNAs and quantum dots for theranostics of triple-negative breast cancer[J]. *Theranostics*, 2019, 9(3): 837-852.

(收稿日期: 2021-11-18 修回日期: 2022-02-28)

(编辑: 唐晓莲)