

# Research Progress of Tumor Microenvironment-Sensitive Nano Drug Delivery Systems

Chenxing Zeng<sup>1</sup>, Rong Li<sup>1</sup>, Pei Zhang<sup>1</sup>, Yan He<sup>2</sup>, Yuli Yin<sup>1</sup>, Huan Wang<sup>1</sup>, Yang Liu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, University of South China, Hengyang Hunan

<sup>2</sup>Library, University of South China, Hengyang Hunan

Email: \*liuyanghxl@126.com

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2019; accepted: Mar. 13<sup>th</sup>, 2019; published: Mar. 21<sup>st</sup>, 2019

---

## Abstract

The tumor microenvironment has characteristics with low pH value, high temperature, high concentration of glutathione (GSH) and so on. By using these characteristics as a stimulating factor, design of sensitive nano drug delivery system could significantly improve the therapeutic effect of anti tumor drugs. This paper mainly discusses the research progress of temperature sensitivity, pH sensitivity, redox sensitivity and multiple-sensitivity nano drug delivery systems, to provide new ideas for design of nano delivery system and cancer treatment.

## Keywords

Nano Drug Delivery Systems, Sensitivity, Tumor Microenvironment

---

# 肿瘤微环境敏感性纳米给药系统的研究

曾晨星<sup>1</sup>, 李蓉<sup>1</sup>, 张佩<sup>1</sup>, 贺艳<sup>2</sup>, 尹玉利<sup>1</sup>, 王欢<sup>1</sup>, 刘阳<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南华大学, 药学院, 湖南 衡阳

<sup>2</sup>南华大学, 图书馆, 湖南 衡阳

Email: \*liuyanghxl@126.com

收稿日期: 2019年2月27日; 录用日期: 2019年3月13日; 发布日期: 2019年3月21日

---

## 摘要

肿瘤微环境具有低pH值、高温、高浓度的还原型谷胱甘肽(GSH)等特点。利用这些特点作为刺激因子，  
\*通讯作者。

设计敏感性的纳米给药系统有可能显著提高抗肿瘤药物的治疗效果。本文主要论述了温敏性、pH敏感性、氧化还原敏感性和多重敏感性纳米给药系统的研究进展，希望为纳米给药系统的设计和肿瘤治疗提供新思路。

## 关键词

纳米给药系统，敏感性，肿瘤微环境

Copyright © 2019 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

恶性肿瘤已经成为严重威胁人类生命健康的疾病之一[1] [2]，对于肿瘤治疗特别是化疗的研究具有重大的社会和经济效应。随着科技的发展，一些新的化疗药物不断问世，在临床治疗中取得了一定的成果。然而，目前使用的化疗药物普遍存在着水溶性及稳定性差、体内半衰期短、易产生耐药性等缺点，而且它们一般缺少选择性和专一性，在杀死肿瘤细胞的同时，也会杀死正常细胞，所以存在着很大的毒副作用。

近年来，利用纳米粒子作为药物载体构建肿瘤给药系统引起了极大关注[3]。因其特有的物理结构和理化性质，纳米给药系统能够提高药物稳定性，减少毒副作用，增强治疗效果，并且显示出灵敏度高、生物相容性好和靶向性等优势。常见的纳米系统有脂质体、胶束、微囊、微球和无机纳米粒子等，分别具有各自的独特优势，为肿瘤治疗提供了许多新的思路[4]。

研究发现，肿瘤组织中存在着肿瘤微环境，即肿瘤细胞形成和生活的微环境，包括肿瘤部位细胞及所分泌的活性因子等。它与肿瘤细胞的关系如同土壤与种子的关系，可以促进肿瘤形成、增殖和转移，诱导新生血管，抑制免疫反应，孕育肿瘤干细胞，导致药物耐受性等。肿瘤微环境对肿瘤的这种支持和促进作用，促使研究者开始尝试改变“土壤”微环境从而抑制肿瘤生长达到治疗肿瘤的目的。肿瘤微环境具有一些和正常细胞的生理环境不同的特点，比如低pH值、低氧、高温、高浓度的还原型谷胱甘肽(GSH)和高表达的酶等[5] [6] [7]。因而，利用肿瘤微环境的这些特点作为刺激因子，设计敏感性的纳米给药系统就有可能显著提高抗肿瘤药物的治疗效果。在此，我们分别介绍温敏性、pH敏感性、氧化还原敏感性以及多重敏感性等肿瘤微环境敏感性给药系统的研究进展。

## 2. 温敏性纳米给药系统

温敏性材料的分子结构上一般同时存在着亲水基团和疏水基团。当温度较低时，亲水基团与溶剂水分子之间存在较强的氢键作用，因而分子整体表现出亲水性，体积发生溶胀；当温度升高时，氢键会逐渐遭到破坏，因而分子的亲水性逐渐减弱，分子整体逐渐由亲水性向疏水性转变，体积发生收缩。因而，利用温敏性材料构建的纳米给药系统的结构、分子大小和理化性质等也会随着环境温度的变化而相应的发生改变，使得内部负载的药物的释放速率发生变化，因而可以利用温度调控药物的释放。有研究表明，许多肿瘤组织的局部温度比正常组织略高 $5^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ ，且肿瘤组织对热敏感，在高热时血液流动加快，血管的渗透性能提高。因而，通过调节温敏性纳米给药系统的理化性质，可以使药物在高热的肿瘤组织部位快速释放，从而杀死癌细胞。自报道以来，温敏性纳米载体如温敏性胶束、脂质体和纳米粒等，在抗

肿瘤药物的递送上一直受到密切关注[8]。

聚(*N*-异丙基丙烯酰胺) (PNIPAM)是现在被研究得最多的一种温敏性材料[9] [10] [11]。其低临界相转变温度(LCST)在 32℃左右, 接近生理温度[13]。当环境温度高于它的 LCST 时, PNIPAM 类温敏性载体表现出较强的疏水性; 当环境温度低于 LCST 时, 其表现出较强的亲水性[14]。Li 等[12]通过可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合和自由基聚合, 合成了低分子量的 NIPAM 低聚物(NOS), 并用于制备温敏性脂质体, 发现药物的释放得到了更好的控制和加强。Dai 等[13]通过开环聚合(ROP)和 RAFT 聚合, 合成了以卟啉为核的聚丙交酯-聚异丙基丙烯酰胺(SPPLA-PNIPAM)嵌段热敏星形聚合物。随着 PNIPAM 嵌段长度的减小, SPPLA-PNIPAM 共聚物在水溶液中的形态由球形胶束经蠕虫状胶束分层转化为囊泡, 对应的 LCST 分别为 37.9℃、37.2℃和 35.9℃, 在肿瘤治疗中显示出良好的应用前景。Asghar 等[14]将温敏性的 PNIPAM 引入到介孔的磁性纳米粒子表面, 用于亲水性阿霉素(DOX)和疏水性姜黄素(CUR)的联合给药。结果显示, 两种药物的体外释放呈现温度依赖性, 在 LCST 以下释放较慢, 在 LCST 以上持续释放。细胞实验表明单纯的载体无细胞毒性, 载药后抗癌活性明显提高。

除了 PNIPAM 以外, 其它温敏性载体材料在肿瘤的治疗中也发挥着重要作用。如 Sudhakar 等[15]以 *N*-乙烯基己内酰胺(NVCL)为原料, 聚合制备了一系列温敏性纳米凝胶, 并将姜黄素作为抗癌药物成功负载到其中。药物释放实验表明, PNVCL 在抗肿瘤药物的释放中具有潜在的实际应用价值。Enaam 等[16]将聚乙二醇(PEG)类的温敏性聚合物 P (MEO2MA-co-OEGMA)引入到四氧化三铁磁性纳米粒子表面, 以抗肿瘤药物阿霉素作为模型药物, 发现其可在生理温度条件下显著性的释放抗癌药物。Seo 等[17]将聚 L-丙交酯接枝到普鲁兰上制备得到了温敏性的纳米凝胶聚合物, 发现可以通过控制温度调控阿霉素模型药物的释放, 有望作为癌症治疗的长程药物传递系统。

由于具有良好的生物相容性且毒性较低, 且利用温敏性能够控制药物的释放速率, 温敏性纳米给药系统在肿瘤的治疗中具有非常重要的应用前景。但是温敏性纳米给药系统也存在一些局限, 如成本高、温敏性易受制备工艺影响、较难降解等, 这也是后续研究中需要不断解决和面对的。

### 3. pH 敏感性纳米给药系统

体内正常组织和血液的 pH 值约为 7.4, 而肿瘤组织的细胞间质和肿瘤细胞内部均为弱酸性, 内涵体内 pH 值可低至 5.5, 溶酶体内约为 5.0。利用这种肿瘤组织和细胞的 pH 值显著降低的特点, 设计 pH 敏感性纳米给药系统已成为肿瘤治疗中的热点研究内容[18]。pH 敏感性材料的分子结构上通常含有一些酸碱性基团, 比如羧基、氨基、亚胺键、胺键等。当利用其作为载体递送抗肿瘤药物到达肿瘤部位时, 由于 pH 值的变化, 这些酸碱性基团的电离或水解程度将会发生改变, 从而引起载体的电荷、溶胀度、渗透压等发生变化, 使药物的释放加快并获得足够高的药物浓度, 从而有效的杀死癌细胞。

聚合物胶束因其能够溶解疏水性药物、易于制备且能控制药物释放而日益受到关注。目前, pH 敏感性胶束的设计与开发已广泛应用于抗肿瘤药物输送系统[19] [20]。Li 等[21]通过 pH 敏感性的苯甲酸-亚胺键将抗肿瘤药物 DOX 连接到 PEG 上, 在中性条件下可以自组装形成稳定的球形胶束。该胶束在肿瘤组织(pH 6.8)和溶酶体(pH 5.0)的低 pH 值条件下会逐渐发生解体, 从而触发 DOX 的快速释放。Zhang 等[22]制备了具有 pH 敏感性的由 PEG 和乙醛化葡聚糖组成的嵌段聚合物胶束, 以 DOX 作为模型药物, 发现在 pH = 5.5 的酸性条件下, 可以快速释放出 90%的药物, 而在中性条件下, 仅有少量药物被释放出来。Liu 等[23]为克服紫杉醇的多药耐药性, 开发了一种内涵体 pH 敏感和 CD44 受体靶向的双功能化透明质酸-脱氧胆酸-组氨酸胶束。该胶束对耐药肿瘤细胞的毒性明显增加, 能有效抑制 MCF-7/Adr 荷瘤小鼠肿瘤细胞的生长, 具有较好的克服多药耐药的能力。

其它类型的 pH 敏感性的纳米给药系统在肿瘤的治疗中也受到了极大关注。Ali Pourjavadi 等[24]设计

合成了 pH 敏感的聚(丙烯酸-co-衣康酸)和人血清白蛋白(HSA)的新型双层涂布的介孔二氧化硅纳米粒子(MCM-41),用于吉西他滨的输送。结果显示,由于外层的收缩和 pH 敏感性,MCM-41 在 pH 5.5 (内涵体 pH)处的释药量最大。Gu 等[25]制备了 NGR 肽修饰的负载紫杉醇的 pH 敏感性脂质体(DTX/NGR-PLL)用于紫杉醇的靶向运输,药物包封率约为 70%,且药物释放具有 pH 敏感性。体内外实验表明其对人纤维肉瘤细胞具有特异性靶向能力和增强的抗肿瘤活性。Tyagi 等[26]采用聚乙烯吡咯烷酮纳米粒子建立了一种简单易行的石墨烯片的剥离方法,得到的石墨烯片 GRP-PVP-NP 具有 pH 敏感性药物载体和抗肿瘤试剂的双重作用。通过超分子相互作用负载 DOX,并能在模拟肿瘤微环境的低酸碱度和低氧浓度条件下有效释放 DOX。

pH 敏感性纳米给药系统是癌症治疗中用于药物递送系统的强有吸引力的载体,也是目前肿瘤研究和治疗中的热门。但是其 pH 敏感性容易受到一些因素的影响,比如载体的粒径、形态、zeta 电位、表面性质以及所负载的药物等,因而,pH 敏感性纳米给药系统还需要进一步的系统研究,以逐步完善性能。

#### 4. 氧化还原敏感性纳米给药系统

人体的许多生理和病理过程均与活性氧直接相关。譬如,肿瘤组织与正常组织之间存在着天然的氧化还原生理差异,即肿瘤细胞的细胞质和内涵体中存在着大量的还原型谷胱甘肽(GSH),其浓度介于 0.5~10 mmol/L,远高于正常组织(2~20  $\mu$ mol/L)。针对这种差异,设计敏感性的纳米给药系统在肿瘤治疗中具有重要的应用价值[27]。研究者一般通过各种物理或化学的方法将敏感性的二硫键引入到纳米载体材料中使其具有氧化还原敏感性。当其负载药物并通过内吞进入细胞后,由于胞内较高浓度的 GSH 的还原作用,二硫键发生断裂,载体结构遭到破坏,从而将药物迅速释放出来。

Song 等[28]通过在亲水性的聚乙二醇和疏水性的聚乳酸间引入二硫键制备了新型氧化还原敏感性嵌段聚合物(MPEG-SS-PLA),并利用优化的水包油乳液/溶剂蒸发法制成装载紫杉醇(PTX)的纳米颗粒。实验结果显示,当 GSH 的浓度介于肿瘤细胞内水平时,MPEG-SS-PLA 纳米粒子可在 96 小时内释放几乎 90%的 PTX,而在血浆 GSH 水平时仅仅释放极少量的 PTX。细胞实验也证实 MPEG-SS-PLA 纳米粒子具有良好的氧化还原敏感性,可作为潜在的抗肿瘤药物递送系统。

Fang 等[29]通过引入二硫键将 D- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)与聚(乳酸-co-羟基乙酸)(PLGA)偶联,与修饰了 APDTKTQ 靶向肽的泊洛沙姆混合形成了氧化还原敏感性的混合胶束。结果显示,负载冬凌草甲素的胶束的释药速率明显提高,并能够诱导更多的肝癌细胞发生凋亡。这种氧化还原敏感性的混合胶束在肝癌治疗中显示出良好的潜力。

Chi 等[30]为改善骨肉瘤的化疗效果,开发了一种氧化还原敏感性的 CD44 靶向的脂质体。通过引入二硫键将胆固醇(Chol)和 PEG 偶联,合成了具有氧化还原敏感性的 Chol-SS-mPEG 阳离子型脂质体,并通过非共价作用将 CD44 靶向的透明质酸包裹在其表面,形成具有氧化还原敏感性的 Chol-SS-mPEG/HA-L 靶向脂质体。以 DOX 作为模型药物,体外药物释放实验发现在含有 10 mM GSH 的情况下可以观察到 60%的爆发释放;MTT 细胞活性测定显示,载药的 Chol-SS-mPEG/HA-L 对 MG63 骨肉瘤细胞的细胞毒性明显高于非还原敏感性的载药脂质体;动物实验表明,载药敏感性脂质体显示出最有效的肿瘤抑制作用,且肝脏摄取量最小。Chol-SS-mPEG/HA-L 是一种良好的细胞内传递系统,具有 GSH 触发的细胞质药物释放功能,是一种较为理想的抗肿瘤药物载体。

#### 5. 多重敏感性纳米给药系统

上述分别介绍了温敏性、pH 敏感性和氧化还原敏感性纳米给药系统的特点及发展趋势,总结如表 1 所示。然而,实际上,肿瘤微环境中的温度、pH 值、GSH 浓度等各种因素并不是独立变化的,而是会

发生相互影响。因而, 为了更加精确的控制药物的释放, 发挥最佳的抗肿瘤作用, 将多种肿瘤微环境刺激响应的机制整合到同一纳米载体中, 构建多重敏感性的纳米给药系统具有非常重要的临床应用价值[31]。

**Table 1.** Characteristics and development trends of several tumor microenvironment sensitive nano drug delivery systems  
**表 1.** 几种肿瘤微环境敏感性纳米给药系统的特点及发展趋势

给药系统	刺激因子	敏感性原理	缺陷及发展方向
温敏性纳米给药系统	温度	亲水-疏水转变	成本高, 温敏性易受制备工艺影响, 较难降解
pH 敏感性纳米给药系统	pH 值	酸碱性基团的电离或水解	pH 敏感性易受影响, 稳定性较差
氧化还原敏感性纳米给药系统	GSH 浓度	二硫键的断裂	载体种类较少, 应用范围有限
多重敏感性纳米给药系统	多重	多重因素共同影响	设计和制备较复杂, 多种刺激因素易相互干扰, 研究不够深入

目前, 双重敏感性纳米给药系统的研究较为广泛和深入。Fundueanu 等[32]采用戊二醛交联制备得到了聚乙烯醇(PVA)微球, 在其表面接枝温敏性的 PNIPAM 类聚合物赋予其温敏性, 通过未接枝的聚乙烯醇羟基与丁二酸酐的反应, 引入了 pH 敏感性的羧基, 从而得到温度和 pH 双敏感性的微球。该微球显示出良好的载药性能, 通过温度可以控制药物的释放。Teo 等[33]以具有不同分子量的 PEG 作为引发剂, 通过功能环状碳酸酯的有机催化开环聚合以及二硫键的引入, 合成具有 pH 和氧化还原双敏感性的聚合物胶束。通过离子相互作用负载 DOX, 当暴露于 pH 为 5.0 的环境时, DOX 释放速率至少加快两倍; GSH 的引入进一步加速了 DOX 的释放。动物实验表明, 该载药胶束具有较高的 DOX 释放率, 增强了对癌细胞的细胞毒性, 显示出优良的抗肿瘤效果。这种 pH 和氧化还原双敏感性胶束显示出作为抗肿瘤药物递送载体的良好潜力。

近年来, 三重敏感性纳米给药系统由于可实现的控释手段更多、敏感性更好, 受到了越来越多的关注。Yang 等[34]利用 N,N'-双(丙烯酰基)胱胺(BAC)作为交联剂, 构建了基于 NIPAM 和丙烯酸(AA)的具有温度、pH、氧化还原三重敏感性的 P (NIPAM-ss-AA)纳米凝胶。在体外和肿瘤细胞中, 纳米凝胶表现出 pH 和氧化还原敏感性的药物释放, 在溶酶体 pH 值(pH 4.5)和细胞质还原(10 mM GSH)条件下 DOX 能够快速释放。MTT 分析表明, 该纳米凝胶能有效抑制 HepG2 细胞的增殖。动物实验表明, 与游离 DOX 相比, 负载 DOX 的纳米凝胶在肿瘤组织中的积累和渗透效率更高, 并具有较强的抑瘤活性, 副作用较少。Li 等[35]以 BAC 作为交联剂, 通过两步沉淀聚合法制备得到了聚甲基丙烯酸/聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-缩水甘油基甲基丙烯酸)三重敏感性微球, 通过表面叶酸修饰使其具有靶向性。以 DOX 作为模型药物, 载药率高达 208.0%, 包封率高达 85.4%。所得微球具有低细胞毒性、低降解性、精确的分子靶向性和多重刺激响应控制药物释放等特点, 是一种很有前景的抗癌药物载体。

目前, 多重敏感性纳米给药系统常因几种刺激因素的相互干扰导致另一种因素的作用减弱或消失, 且多重敏感性纳米载体材料在设计和制备工艺上更为复杂, 在实际应用中常受到限制。这也是今后研究和发展的重点方向。

## 6. 结论与展望

近年来, 尽管化疗药物在肿瘤治疗方面取得了良好的效果, 然而其在使用过程中缺乏选择性、存在耐药性及副作用等问题是不容忽视的。肿瘤微环境敏感性纳米给药系统利用纳米载体负载抗肿瘤药物, 能够在血液中保持稳定的长循环, 而且受肿瘤微环境如低 pH 值、高温、高浓度的 GSH 等刺激因素的影响, 能够快速释放抗肿瘤药物, 提高药物的疗效, 具有重大的应用前景和临床意义。进一步深入研究和探索肿瘤微环境, 设计和发展更为精确的多重敏感性药物控释系统是未来该领域的研究重点。

## 基金项目

本研究由湖南省自然科学基金青年基金项目(2018JJ3436)、湖南省教育厅科学研究项目(16C1405)、衡阳市指导性科技计划项目(2017KZ173)、湖南省分子靶标新药研究协同创新中心中青年创新人才培养项目(0223-0002-0002000-46)、南华大学博士及归国人员科研启动基金项目(2014XQD19)、南华大学大学生研究性学习和创新性实验计划项目(2017XJXZ029, 2018XJXZ189, 2018XJXZ347)资助。

## 参考文献

- [1] Chen, W. (2015) Cancer Statistics: Updated Cancer Burden in China. *Chinese Journal of Cancer Research*, **27**, 1. <https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.02.07>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 277-300. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [3] Venkatraman, S.S., Ma, L.L., Natarajan, J.V. and Chattopadhyay, S. (2010) Polymer- and Liposome-Based Nanoparticles in Targeted Drug Delivery. *Frontiers in Bioscience*, **2**, 801-814. <https://doi.org/10.2741/s103>
- [4] Lee, B.K., Yun, Y.H. and Park, K. (2015) Smart Nanoparticles for Drug Delivery: Boundaries and Opportunities. *Chemical Engineering Science*, **125**, 158-164. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2014.06.042>
- [5] Upreti, M., Jyoti, A. and Sethi, P. (2013) Tumor Microenvironment and Nanotherapeutics. *Translational Cancer Research*, **2**, 309-319. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2013.08.11>
- [6] Nakasone, E.S., Askautrud, H.A., Kees, T., Park, J., Plaks, V., Ewald, A.J., Fein, M., Rasch, M.G., Tan, Y., Qiu, J., Park, J., Sinha, P., Bissell, M.J., Frengen, E., Werb, Z. and Egeblad, M. (2012) Imaging Tumor-Stroma Interactions during Chemotherapy Reveals Contributions of the Microenvironment to Resistance. *Cancer Cell*, **21**, 488-503. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.017>
- [7] Jaehong, K. and Jong-Sup, B. (2016) Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 6058147. <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/6058147/>
- [8] Shao, P., Wang, B., Wang, Y., Li, J. and Zhang, Y. (2011) The Application of Thermosensitive Nanocarriers in Controlled Drug Delivery. *Journal of Nanomaterials*, **2011**, Article ID: 389640. <https://doi.org/10.1155/2011/389640>
- [9] Liu, Y., Guan, Y. and Zhang, Y.J. (2014) Facile Assembly of 3D Binary Colloidal Crystals from Soft Microgel Spheres. *Macromolecular Rapid Communications*, **35**, 630-634. <https://doi.org/10.1002/marc.201300893>
- [10] Liu, Y., Guan, Y. and Zhang, Y.J. (2015) Chitosan as Inter-Cellular Linker to Accelerate Multicellular Spheroid Generation in Hydrogel Scaffold. *Polymer*, **77**, 366-376. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.09.073>
- [11] Guan, Y. and Zhang, Y.J. (2011) PNIPAM Microgels for Biomedical Applications: From Dispersed Particles to 3D Assemblies. *Soft Matter*, **7**, 6375-6384. <https://doi.org/10.1039/c0sm01541e>
- [12] Li, W., Deng, L., Moosa, B., Wang, G., Mashat, A. and Khashab, N. (2014) "Nail" and "Comb" Effects of Cholesterol Modified NIPAM Oligomers on Cancer Targeting Liposomes. *Biomaterials Science*, **2**, 476-483. <https://doi.org/10.1039/c3bm60222b>
- [13] Dai, X.H., Jin, H., Cai, M.H., Wang, H., Zhou, Z.P., Pan, J.M., Wang, X.H., Yan, Y.S., Liu, D.M. and Sun, L. (2015) Fabrication of Thermosensitive, Star-Shaped Poly(L-lactide)-block-Poly(N-isopropylacrylamide) Copolymers with Porphyrin Core for Photodynamic Therapy. *Reactive and Functional Polymers*, **89**, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2015.02.002>
- [14] Asghar, K., Qasim, M., Dharmapuri, G. and Das, D. (2017) Investigation on a Smart Nanocarrier with a Mesoporous Magnetic Core and Thermo-Responsive Shell for Co-Delivery of Doxorubicin and Curcumin: A New Approach towards Combination Therapy of Cancer. *RSC Advance*, **7**, 28802-28818. <https://doi.org/10.1039/C7RA03735J>
- [15] Sudhakar, K., Rao, K.M., Subha, M.C.S., Rao, K.C. and Sadiku, E.R. (2015) Temperature-Responsive Poly(N-Vinylcaprolactam-co-Hydroxyethyl Methacrylate) Nanogels for Controlled Release Studies of Curcumin. *Designed Monomers & Polymers*, **18**, 705-713. <https://doi.org/10.1080/15685551.2015.1070497>
- [16] Enaam, J.A.D., Ferjaoui, Z., Ghanbaja, J., Roques-Carmes, T., Meftah, A., Hamieh, T., Toufaily, J., Schneider, R., Marchal, S., Gaffet, E. and Alem, H. (2017) Thermo-Responsive Magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@P(MEO2MAX-OEGMA100-X) Nps and Their Applications as Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharmaceutics*, **532**, 738-747. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.019>
- [17] Seo, S., Lee, C.S., Jung, Y.S. and Na, K. (2012) Thermo-Sensitivity and Triggered Drug Release of Polysaccharide Nanogels Derived from Pullulan-g-Poly(L-Lactide) Copolymers. *Carbohydrate Polymers*, **87**, 1105-1111. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.08.061>

- [18] Kanamala, M., Wilson, W.R., Yang, M., Palmer, B.D. and Wu, Z. (2016) Mechanisms and Biomaterials in pH-Responsive Tumor Targeted Drug Delivery: A Review. *Biomaterials*, **85**, 152-167. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.01.061>
- [19] Gao, G.H., Li, Y. and Lee, D.S. (2013) Environmental pH-Sensitive Polymeric Micelles for Cancer Diagnosis and Targeted Therapy. *Journal of Controlled Release*, **169**, 180-184. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.11.012>
- [20] Liu, Z. and Zhang, N. (2012) pH-Sensitive Polymeric Micelles for Programmable Drug and Gene Delivery. *Current Pharmaceutical Design*, **18**, 3442-3451. <https://doi.org/10.2174/138161212801227122>
- [21] Li, J., Zhang, L., Lin, Y., Xiao, H., Zuo, M. and Cheng, D. (2016) A pH-Sensitive Prodrug Micelle Self-Assembled from Multi-Doxorubicin-Tailed Polyethylene Glycol for Cancer Therapy. *RSC Advances*, **6**, 9160-9163. <https://doi.org/10.1039/C5RA27293A>
- [22] Zhang, Z., Chen, X., Chen, L., Yu, S., Cao, Y., He, C. and Chen, X. (2013) Intracellular pH-Sensitive PEG-Block-Acetylated-Dextran as Efficient Drug Delivery Platforms. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **5**, 10760-10766. <https://doi.org/10.1021/am402840f>
- [23] Liu, Y.H., Zhou, C.M., Wei, S.J., Yang, T., Lan, Y., Cao, A.C., Yang, J.H. and Hou, Y.H. (2018) Paclitaxel Delivered by CD44 Receptor-Targeting and Endosomal pH Sensitive Dual Functionalized Hyaluronic Acid Micelles for Multi-drug Resistance Reversion. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **170**, 330-340. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.06.024>
- [24] Pourjavadi, A. and Tehrani, Z.M. (2016) Mesoporous Silica Nanoparticles with Bilayer Coating of Poly(Acrylic Acid-Co-Itaconic Acid) and Human Serum Albumin (HSA): A pH-Sensitive Carrier for Gemcitabine Delivery. *Materials Science & Engineering C: Materials for Biological Applications*, **61**, 782-790. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.12.096>
- [25] Gu, Z., Chang, M., Fan, Y., Shi, Y. and Lin, G. (2017) NGR-Modified pH-Sensitive Liposomes for Controlled Release and Tumor Target Delivery of Docetaxel. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **160**, 395-405. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.09.052>
- [26] Tyagi, N., Attia, N.F. and Geckeler, K.E. (2017) Exfoliated Graphene Nanosheets: pH-Sensitive Drug Carrier and Anti-Cancer Activity. *Journal of Colloid and Interface Science*, **498**, 364-377. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.03.057>
- [27] Hamblin, M.R., Mirshekari, H., Pakchin, P.S., Vossoughi, M., Basri, S.M.M. and Karimi, M. (2016) Redox-Sensitive Smart Nanosystems for Drug and Gene Delivery. *Current Organic Chemistry*, **20**, 2949-2959. <https://doi.org/10.2174/1385272820666160510154557>
- [28] Song, N., Liu, W., Tu, Q., Liu, R., Zhang, Y. and Wang, J. (2011) Preparation and *in Vitro* Properties of Redox-Responsive Polymeric Nanoparticles for Paclitaxel Delivery. *Colloids & Surfaces B Biointerfaces*, **87**, 454-463. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.06.009>
- [29] Fang, X.B., Xu, Y.Q., Chan, H.F., Wang, C.M., Zheng, Q., Xiao, F. and Chen, M.W. (2016) A Redox-Sensitive and RAGE-Targeting Nanocarrier for Hepatocellular Carcinoma Therapy. *Molecular Pharmaceutics*, **13**, 3613-3625. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00116>
- [30] Chi, Y., Yin, X., Sun, K., Feng, S., Liu, J., Chen, D., Guo, C. and Wu, Z. (2017) Redox-Sensitive and Hyaluronic Acid Functionalized Liposomes for Cytoplasmic Drug Delivery to Osteosarcoma in Animal Models. *Journal of Controlled Release*, **261**, 113-125. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.027>
- [31] Jhaveri, A., Deshpande, P. and Torchilin, V. (2014) Stimuli-Sensitive Nanopreparations for Combination Cancer Therapy. *Journal of Controlled Release*, **190**, 352-370. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.002>
- [32] Fundueanu, G., Constantin, M. and Ascenzi, P. (2010) Poly(Vinyl Alcohol) Microspheres with pH- and Thermosensitive Properties as Temperature-Controlled Drug Delivery. *Acta Biomaterialia*, **6**, 3899-3907. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.04.026>
- [33] Teo, J.Y., Chin, W., Ke, X., Gao, S. and Yang, Y.Y. (2016) pH and Redox Dual-Responsive Biodegradable Polymeric Micelles with High Drug Loading for Effective Anticancer Drug Delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **13**, 431-442. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.09.016>
- [34] Yang, H., Wang, Q., Huang, S., Xiao, A., Li, F., Gan, L. and Yang, X. (2016) Smart pH/Redox Dual-Responsive Nanogels for On-Demand Intracellular Anticancer Drug Release. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **8**, 7729-7738. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b01602>
- [35] Li, R., Feng, F., Wang, Y., Yang, X., Yang, X. and Yang, V.C. (2014) Folic Acid-Conjugated pH/Temperature/Redox Multi-Stimuli Responsive Polymer Microspheres for Delivery of Anti-Cancer Drug. *Journal of Colloid and Interface Science*, **429**, 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.05.008>

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2160-7613，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[ms@hanspub.org](mailto:ms@hanspub.org)