

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20241220.002

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20241220.1524.004>

负载奥沙利铂的 PLGA 微粒大鼠体内外安全性评估

焦斌琪, 曹 坤, 张俊伟, 陈铭哲, 张彦志, 王 溢, 李福康, 张 浩✉

(海南医科大学第一附属医院普通外科, 海南 海口 570100)

[摘要] **目的:** 探讨负载奥沙利铂的聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)微粒大鼠体内外生物安全性, 验证负载奥沙利铂的 PLGA 微粒的注射可行性。**方法:** 采用细胞增殖实验法 CCK-8 检测微粒对小鼠上皮样成纤维细胞 L929 增殖速率的影响, 评估其体外安全性。将微粒注射于 200~250 g SD 雌性大鼠右侧小腿后侧肌肉, 检测血常规(WBC、HGB、PLT、PCT)及血生化指标(ALT、AST、TP、ALB、ALP、BUN、Cre、CHO、TBIL)。主要器官(肝脏、肾脏、骨髓、肌肉)的病理切片进行 H&E 染色, 验证纳米颗粒体内的生物安全性。**结果:** 体外细胞增殖实验显示负载奥沙利铂的 PLGA 药物因缓释奥沙利铂功能可能表现出一定的细胞毒性, 体内实验未表现出明显慢性毒性, 病理组织切片 H&E 染色未提示重要组织慢性损伤。**结论:** 负载奥沙利铂的 PLGA 微粒符合可注射要求, 不会对注射部位造成损伤, 注射后未引起明显急、慢性副作用, 具有较高的安全性, 有望应用于临床治疗胃癌提供新方法。

[关键词] PLGA; 奥沙利铂; 体内外实验; 安全性

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)23-1786-07

In vitro and in vivo safety assessment of oxaliplatin-loaded PLGA microparticles in rats

JIAO Binqi, CAO Kun, ZHANG Junwei, CHEN Mingzhe, ZHANG Yanzhi, WANG Yi, LI Fukang, ZHANG Hao✉

(Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China)

[Foundation Project]: This study was supported by the Hainan Health Science and Technology Innovation Joint Project (WSJK2024MS222)

[Author]: JIAO Binqi, E-mail: sqjiaobq@163.com.

[Correspondence to]: ZHANG Hao, Ph.D., Chief Physician, E-mail: changgung1@163.com.

Received: 2024-09-17

Revised: 2024-12-05

JHMu, 2025;31(23):1786-1792

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective:** To investigate the biosafety of poly lactic-co-glycolic acid(PLGA) microparticles loaded with oxaliplatin in rats *in vitro* and *in vivo*, and to verify the feasibility of injection of PLGA microparticles loaded with oxaliplatin. **Methods:** The effect of microparticles on the proliferation rate of mouse epithelioid fibroblast cells L929 was detected by CCK-8 to evaluate its *in vitro* safety. The microspheres were injected into the right posterior calf muscle of 200~250 g SD female rats. Routine blood tests (WBC, HGB, PLT, and PCT) were performed, and blood biochemical indicators (ALT, AST, TP, ALB, ALP, BUN, Cre, CHO, and TBIL) were measured. Major organs' (liver, kidneys, bone marrow, and muscle) pathological sections were stained using H&E staining. The biosafety of the nanoparticles was verified *in vivo*. **Results:** *In vitro* cell proliferation experiments showed that PLGA drugs loaded with oxaliplatin may exhibit certain cytotoxicity due to the function of sustained release of oxaliplatin. *In vivo* experiments showed no obvious chronic toxicity in the rats. Pathological tissue section of H&E staining did not prompt important chronic tissue damage. **Conclusion:** PLGA particle loaded with oxaliplatin meets the requirements for injection, does not cause damage to the injection site, and does not cause obvious acute or chronic side effects after injection, which has a high safety, and is expected to be applied in clinical practice to provide a new method for the treatment of gastric cancer.

[Key words] PLGA; Oxaliplatin; Experiments *in vivo* and *in vitro*; Safety

[基金项目] 海南省卫生健康科技创新联合项目(WSJK2024MS222)

[作者简介] 焦斌琪, E-mail: sqjiaobq@163.com。

[通讯作者] 张浩, 博士, 主任医师, E-mail: changgung1@163.com。

[收稿日期] 2024-09-17

[修回日期] 2024-12-05

网络出版时间: 2024-12-20 15:40:05

胃癌是全球五大常见癌症之一,也是癌症死亡的第三大常见原因^[1]。目前胃癌的治疗方法主要包括内镜治疗、外科手术、化疗、放疗等^[2]。其中,使用化学药物辅助化疗抑制肿瘤进展在治疗中仍有举足轻重的作用,以氟尿嘧啶为基础使用S1单药治疗与奥沙利铂联合治疗是亚洲患者的常用选择之一^[3,4]。传统的化疗药物对肿瘤细胞的识别能力差,毒性大,易产生耐药性,并对正常细胞造成严重的损伤^[5-7]。近年来,纳米技术已取得重大进展,基于各学科的联系加强,新型药物输送系统逐渐应用于肿瘤的治疗中,新型药物输送系统可增强药物体内稳定性、控制药物释放等提高药物治疗特异性,降低药物毒副作用,随着纳米技术的不断发展,利用纳米材料作为药物载体成为了一个新的研究方向^[8-11]。因此,本课题组前期利用热熔挤出-冷冻研磨法的工艺技术,开发出一种负载奥沙利铂的聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)缓释微粒,通过在体内缓慢释放奥沙利铂,实现药物的持续作用^[12-14]。PLGA缓释微粒是一种新型的复合纳米材料,其最终目的是通过调节药物的递释、优化药代动力学和药效动力学特性、跨越生理屏障促进药物吸收、增加药物生物利用度等方式,提高药物的有效性、安全性及依从性^[15-17]。然而,PLGA缓释微粒是否真正能表现出良好的安全性并降低毒副作用,还需要进一步的研究和探讨。本文旨在分析负载奥沙利铂的PLGA微球的生物安全性,为临床癌症治疗提供新方法。

1 材料与方法

1.1 材料

试剂:DMEM高糖培养基;10%胎牛血清;0.25%胰蛋白酶消化液;100 U/mL青霉素/链霉素。

仪器:全自动血液细胞分析仪,珊珊石蜡切片机、摊片机、烤片机;二氧化碳培养箱。

细胞与动物:小鼠上皮样成纤维细胞L929,购自American Type Culture Collection;SD雌性大鼠,购自广东省医学实验动物中心。本动物实验方案经过中山大学实验动物伦理委员会审核,符合动物保护、动物福利和伦理原则,符合国家实验动物福利伦理相关规定(批准编号:SYSU-IACUC-2023-000487)。

1.2 体外实验:CCK-8法检测第1、4、7天细胞增殖情况

1.2.1 细胞系培养 本实验所用L929细胞系使用DMEM高糖培养基,10%胎牛血清,100 U/mL青

霉素/链霉素;培养在37℃、5% CO₂的细胞培养箱。

1.2.2 铺板 取对数生长期的L929细胞,当细胞密度超过70%时,使用PBS冲洗3次,随后用0.25%胰酶消化细胞2 min,待细胞触角回缩后,使用相同体积完全培养基终止消化,转移细胞液体至15 mL离心管,22℃,300×g,离心5 min后弃上清,使用PBS重悬细胞团块,再次离心,弃上清后,以1×10⁴个/孔接种至96孔板,培养过夜。

1.2.3 加药 取出过夜培养的铺板细胞,吸尽上清,按照下表分组向各孔加入奥沙利铂浓度117 μg/mL [PLGA微粒组(P)、负载奥沙利铂的PLGA微粒组(P/O)浓度为100 mg/mL]的培养基,放回培养箱继续培养,期间根据培养基情况进行换液。

1.3 体内毒性实验

1.3.1 大鼠分组和肌肉注射 选取30只200~250 g SD雌性大鼠,随机平均分为PLGA微粒组(P)、负载奥沙利铂的PLGA微粒组(P/O)、对照(生理盐水)组;消除输送应激后,用75%酒精在注射部位消毒3次,按照分组于右侧小腿后侧肌肉注射不同浓度相当于0.33 mg/kg奥沙利铂药物(P组、P/O组为28 mg·mL⁻¹·kg⁻¹) 0.5 mL/等体积生理盐水。注射后定期观察伤口部位有无红肿、出血等情况。

1.3.2 生化检验 分别于给药前1 d、当天、后1 d、后3 d,使用异氟烷将大鼠麻醉后,眼眶取血,收集血样于0.5 mL EDTA K2真空采血管内,于全自动血液细胞分析仪测定血常规项目:WBC、RBC、HGB、HCT、MCV、MCH、MCHC、PLT、REW-SD、RDW-CV、PDW、MPV、P-LCR、PCT。眼眶取血后室温静置2 h后4℃,100 r/min离心15 min,取上层血清,使用全自动血生化分析仪检测血生化项目:ALT、AST、TP、ALB、ALP、BUN、Cre、TBIL。

1.3.3 H&E染色 分别于注射后第1、4、8、12周取各实验组及对照组大鼠3只,颈椎脱臼猝死,取肝左叶、左肾、右股骨、右小腿肌肉放入4%的多聚甲醛中固定,48 h后冲洗脱水,用二甲苯透明剂透明,脱水后将肾组织放入石蜡中浸渍包埋,切片,将切片脱蜡水化,进行H&E染色;中性树胶封片;使用全自动玻片扫描仪扫描玻片,使用K-Viewer软件查看扫描文件。

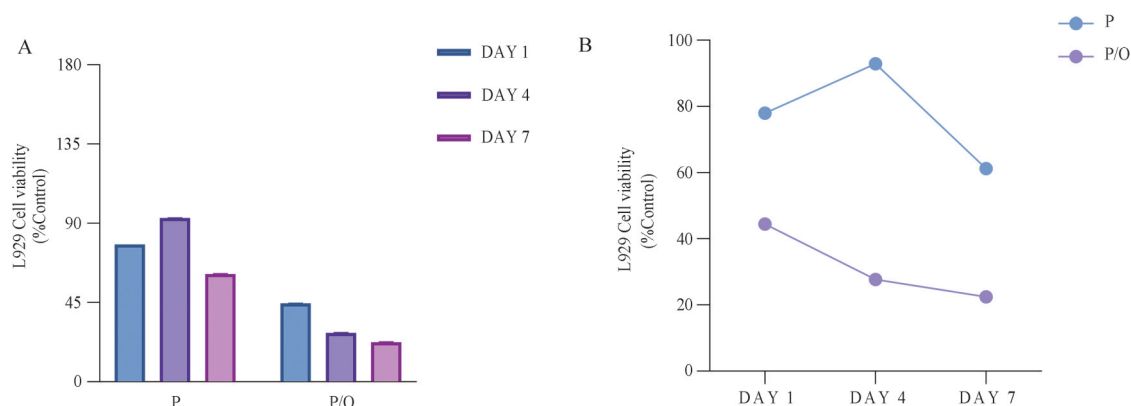
1.4 统计学处理

本研究所有的组间差异性分析使用单因素方差分析,所有需要统计的结果输入GraphPad Prism 8进行统计并绘图,染色密度使用Image Pro Plus测量。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两种药物对 L929 细胞增殖速率具有不同的影响

CCK-8 实验数据表明,两种药物对 L929 细胞系增殖速率具有不同影响。空载 P 组第 1、4、7 天相对细胞活性分别为 $(77.93\% \pm 0.05\%)$ 、 $(92.86\% \pm 0.04\%)$ 、 $(61.19\% \pm 0.08\%)$; 搭载奥沙利铂的 P/O 组第 1、4、7 天相对细胞活性分别为 $(44.44\% \pm 0.09\%)$ 、 $(27.72\% \pm 0.05\%)$ 、 $(22.49\% \pm 0.10\%)$; 空载 P 组药物具有良好的生物相容性,而搭载奥沙利铂的 P/O 组药物可能因缓释奥沙利铂功能表现出一定的细胞毒性,见图 1A、B。



A: PLGA 和负载奥沙利铂的 PLGA 两种药物与 L929 细胞系共培养 1、4、7 d 后的相对增长率; B: PLGA 和负载奥沙利铂的 PLGA 两种药物与 L929 细胞系共培养 1、4、7 d 后的相对增长曲线

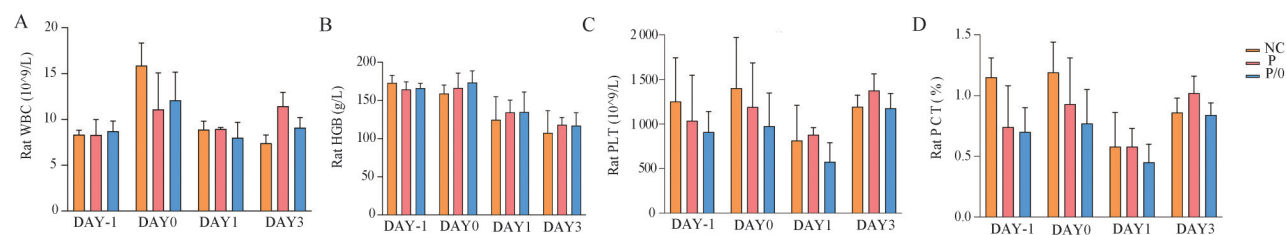
图 1 两种药物对 L929 细胞增殖速率的影响

Fig 1 Effects of the two drugs on the proliferation rate of L929 cells

2.2 两种药物在大鼠体内未表现出明显急、慢性毒性

2.2.1 血常规指标检测 未表现明显骨髓抑制、炎症等急性不良反应。本研究选取了常见化疗药物急性不良反应血常规指标,包括粒系 WBC、红系 HGB、板系 PLT 和异物注射常见不良反应的炎症

指标 PCT,另一预期指标粒细胞计数因实验仪器灵敏度限制未能有效检测出。血常规四项提示注射药物短期内未出现明显三系减少、炎症指标升高等急性不良反应。其中 WBC、PLT 在注射 0~1 d 内的波动可能由采血导致失血引起,见图 2A~D。



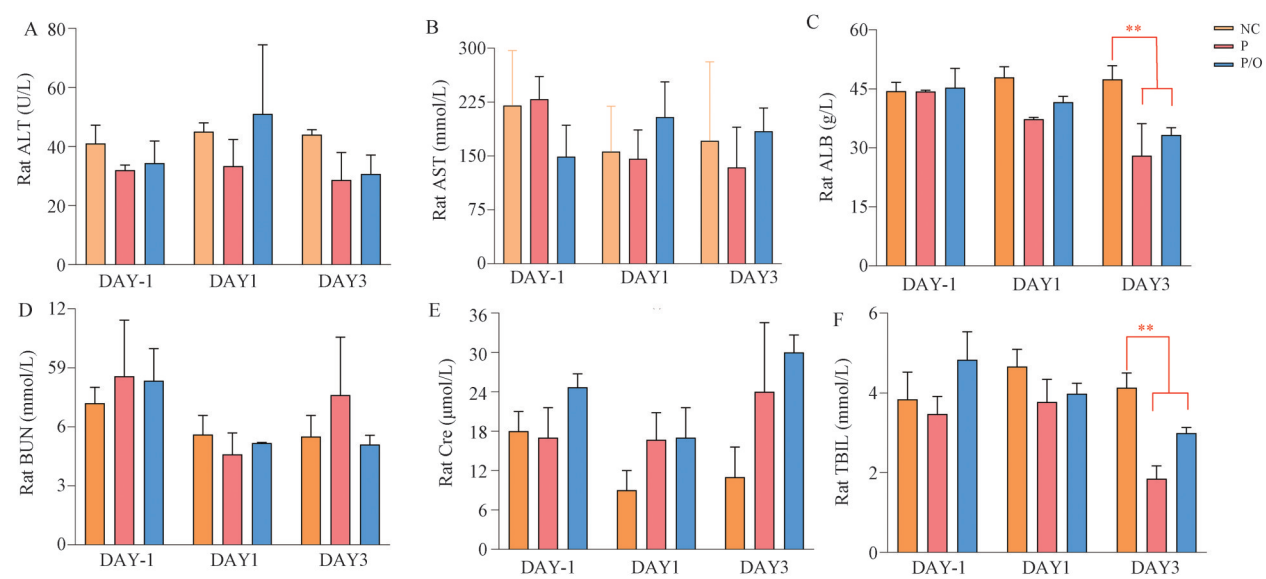
A: WBC 变化; B: HGB 变化; C: PLT 变化; D: PCT 变化

图 2 两种药物大鼠大腿肌肉注射前后不同时间点血常规变化

Fig 2 Changes of blood routine at different time points before and after injection of the two drugs into the thigh muscle of rats

2.2.2 血生化指标检测 提示一过性肾损伤可能、未提示明显肝损伤。AST、ALT 结果提示两种药物注射相比于对照组未导致大鼠出现急性肝损伤(图 3A、B)。注射后第 3 天,两组药物组[P、P/O 分别为 (28.03 ± 8.09) 、 (33.27 ± 1.87)]相比于对照组 (47.40 ± 3.46) 出现 ALB 偏低 $(P < 0.05)$,提示存

在营养不良,可能与连续眼眶取血及连续麻醉相关,但未反映在血常规数据中(图 3C)。BUN 提示两组药物未诱导急性肾损伤(图 3D)。注射后第 3 天,两种药物组 TBIL[P、P/O 分别为 (1.85 ± 0.32) 、 (2.99 ± 0.14)]低于对照组 (4.13 ± 0.37) $(P < 0.05)$,提示贫血可能(图 3F)。

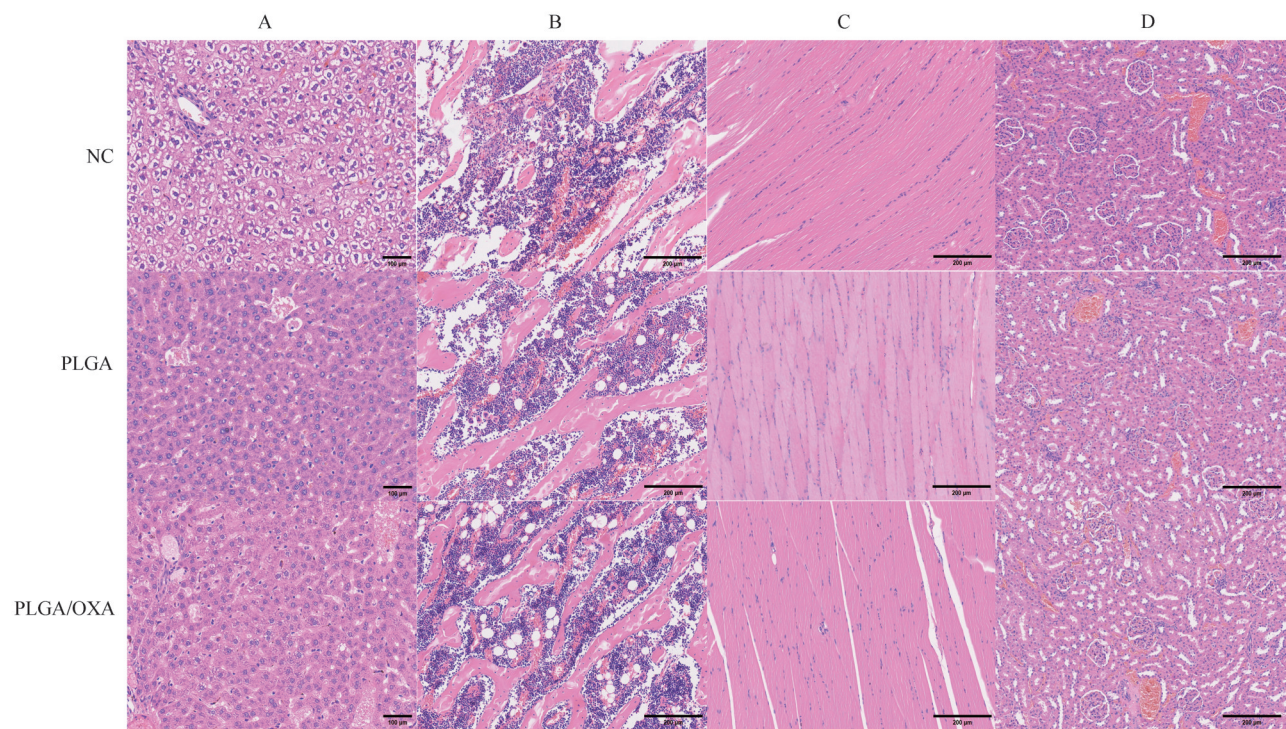


A: ALT变化;B:AST变化;C:ALB变化;D:BUN变化;E:Cre变化;F:TBIL变化;与阴性对照组(等体积生理盐水)相比,两个药物组注射后第3天ALB降低,** $P<0.01$,TBIL降低,** $P<0.01$

图3 两种药物大鼠大腿肌肉注射前后不同时间点血生化变化

Fig 3 Blood biochemical changes at different time points before and after injection of the two drugs into the thigh muscle of rats

2.2.3 肝、肾、骨髓、肌肉组织切片H&E染色 分别取注射4周后的肝、肾、骨髓、肌肉组织切片H&E染色与阴性对照组(等体积生理盐水)相比,未提示重要组织器官的急慢性炎症损伤,见图4A~D。



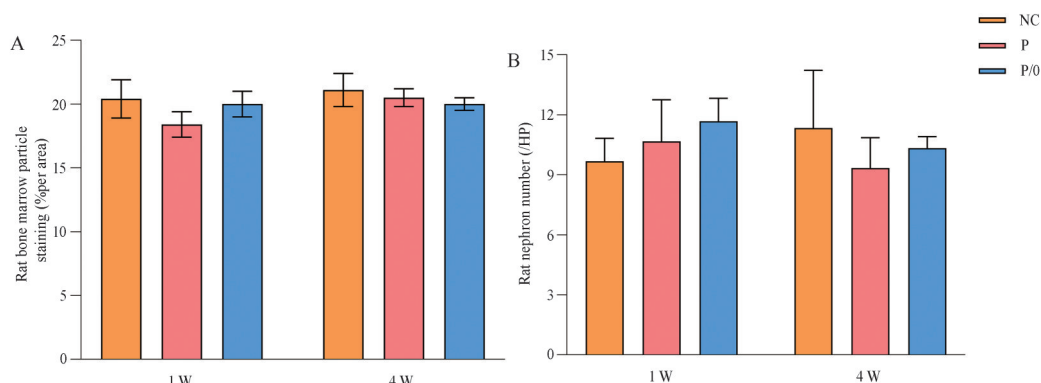
A:肝脏;B:骨髓;C:肌肉;D:肾脏

图4 两种药物对大鼠各脏器组织病理学的影响

Fig 4 Effects of the two drugs on histopathology of rat organs

2.2.4 骨髓、肾皮质单位数量统计 分别取注射4周后的骨髓、肾皮质单位数量统计,与阴性对照组

(等体积生理盐水)相比,未提示骨髓颗粒密度减少和皮质肾单位数量明显改变,见图5A、B。



A: 相同处理后不同时间点4周骨髓颗粒染色密度统计,药物组未见明显骨髓颗粒密度减少;B: 药物组大鼠大腿肌肉注射后4周肾皮质单位200倍视野肾单位数量统计,药物组未见明显肾单位衰减

图5 两种药物对大鼠骨髓、肾皮质单位数量的影响

Fig 5 Effects of the two drugs on the number of bone marrow and renal cortical units in rats

3 讨论

3.1 复合纳米材料对L929细胞增殖速率的影响

PLGA作为药物载体,因其优异的生物降解性和良好的生物适应性,在药物缓释系统中具有广泛的应用前景。它不仅能有效地搭载并缓释药物,还表现出良好的生物相容性,是一种安全、可靠的药物载体材料^[18]。本研究评估了负载奥沙利铂的PLGA微粒(P/O组)对L929细胞增殖速率的影响,并与空载PLGA微粒(P组)进行了对比。实验结果显示,空载P组在1、4、7 d对相对细胞活性无明显影响,表明空载PLGA微粒具有良好的生物相容性。然而,P/O组的L929细胞增长率明显低于空载P组,这可能是由于搭载奥沙利铂的P/O药物在缓释奥沙利铂的过程中表现出了一定的细胞毒性。这种抑制作用可能与奥沙利铂的剂量和作用时间密切相关。在一定范围内,随着奥沙利铂浓度的增加和作用时间的延长,L929细胞的增殖速率逐渐降低。这一发现提示,在制备负载奥沙利铂的PLGA微粒时,需要仔细控制奥沙利铂的剂量和缓释速率,以在确保疗效的同时,最大限度地降低对正常细胞的毒性作用。为了更深入地了解奥沙利铂对L929细胞增殖速率的影响机制,未来的研究可以进一步开展药代动力学实验,以揭示奥沙利铂在细胞内的代谢过程、作用靶点以及与其他生物分子的相互作用等。

3.2 复合纳米材料减少常规化疗相关的毒反应和副作用

铂类药物在抗肿瘤治疗中占据重要地位,但其引发的药品不良反应也备受关注。铂类药物导致

的不良反应中,血液系统损害最为常见,其次为呼吸系统、皮肤和神经系统损害^[19,20]。这些不良反应主要表现为白细胞、中性粒细胞、血小板和血红蛋白减少,严重时可能导致骨髓抑制。骨髓抑制是恶性肿瘤患者化疗过程中常见且严重的不良反应之一。多疗程化疗会增加药物的累积毒性,进而增加骨髓抑制的发生风险。一旦发生严重的骨髓抑制,患者可能需要减量甚至停药,从而影响化疗效果并降低生活质量。为了降低铂类药物的毒性作用并提高化疗效果,本研究制备了负载奥沙利铂的PLGA微粒。实验结果显示,与对照组相比,给药后的大鼠血常规四项提示注射药物短期内未出现明显三系减少(白细胞、红细胞、血小板),骨髓切片组织H&E染色也未见明显骨髓颗粒密度衰减。这些结果表明,负载奥沙利铂的PLGA微粒有效减少了常规化疗相关的毒反应和副作用。研究表明通过改变药物载体、优化药物剂量和给药方式等手段,可以实现药物的精准靶向输送和缓释释放,进一步降低化疗药物的毒性作用并提高疗效,从而减少对正常组织的损伤并提高药物在肿瘤组织中的浓度。

3.3 复合纳米材料未提示重要组织慢性损伤

奥沙利铂主要在肝肾处代谢,因此肝肾容易受到损害。此外,静脉闭塞性肝病也是奥沙利铂的一种罕见但严重的副作用^[21,22]。利用生物相容性良好的材料作为药物载体可以降低化疗药物对正常组织的损伤作用,实现药物的温和释放和减少副作用^[23]。为了评估负载奥沙利铂的PLGA微粒对重要组织的潜在损伤作用,本研究对给药后的大鼠进

行了肝脏、肾脏、骨髓及注射部位肌肉的切片观察。实验结果显示,这些组织的切片未见特殊异常,提示负载奥沙利铂的PLGA微粒未对重要组织造成慢性损伤。这一结果可能与PLGA作为载体的生物降解性和良好的生物适应性有关。PLGA搭载药物后能减少药物在肝肾等代谢器官的浓度蓄积,从而降低对这些器官的毒性作用^[24]。这一发现进一步证明了负载奥沙利铂的PLGA微粒在抗肿瘤治疗中的安全性和有效性。

可注射奥沙利铂缓释微粒是一种具有较高生物安全性的新型抗肿瘤药物,在细胞水平,空载PLGA微粒具有良好的生物相容性,奥沙利铂/PLGA微粒处理的细胞活性降低,具有一定细胞毒性。动物实验显示奥沙利铂/PLGA微粒未引起明显骨髓抑制、炎症反应;可能引起一过性肾损伤、未提示明显肝损伤,奥沙利铂/PLGA微粒未提示重要组织慢性损伤,复合纳米材料表现出良好的安全性。

作者贡献度说明:

焦斌琪:撰写论文;曹坤、张俊伟:论文修订;陈铭哲、张彦志:图片绘制;王溢、李福康:数据的统计与分析;张浩:文章的质量控制与审查,对文章整体负责,监督管理。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.
- Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): 1389-1396.
- Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, et al. Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an r1 resection? Results from a Dutch cohort study[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(2): 581-588.
- 许凤杰, 刘瑞斯, 彪林海, 等. 抗癌药物奥沙利铂与DNA分子相互作用的研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 2016, 43(7): 684-690.
- Xu FJ, Liu RS, Biao LH, et al. Study on the interactions between anti-cancer drug oxaliplatin and DNA [J]. Prog Biochem Biophys, 2016, 43 (7) : 684-690.
- 王宇静, 熊惠娟, 吴莎莎, 等. 铂类抗癌药物的研究现状与进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2020, 34(3): 270-273.
- Wang YJ, Xiong HJ, Wu SS, et al. Research status and progress of platinum-based anticancer drugs[J]. J Hubei Univ Sci Technol (Med Sci), 2020, 34(3): 270-273.
- 王冬博, 聂晶, 武慧娜, 等. 铂类抗肿瘤药物耐药机制的研究进展和应对策略[J]. 药学实践杂志, 2022, 40(4): 302-308.
- Wang DB, Nie J, Wu HN, et al. Research progress and coping strategy of the drug resistant mechanism of platinum anti-tumor drugs[J]. J Pharm Pract, 2022, 40(4): 302-308.
- 黄克祥, 曹坤, 张俊伟, 等. 纳米药物递释系统在胃癌治疗中的研究进展[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(13): 1019-1026.
- Huang KX, Cao K, Zhang JW, et al. Advances of nanodrug delivery system in gastric cancer treatment[J]. J Hainan Med Univ, 2024, 30(13): 1019-1026.
- 王婧, 聂广军, 赵宇亮. 精准设计的纳米机器药物及其抗肿瘤应用[J]. 中国科学: 化学, 2024, 54(5): 734-752.
- Wang J, Nie GJ, Zhao YL. Rationally designed robotic nanotherapeutics and their anti-tumor applications [J]. Sci Sin Chim, 2024, 54(5): 734-752.
- 朱斌, 陈思禹, 宋明明. 纳米药物递送系统在基于化疗的联合治疗中的研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(4): 437-447.
- Zhu B, Chen SY, Song MM. Advances of nanocarrier-based drug delivery system in chemotherapy-based combination therapy [J]. Chin Bull Life Sci, 2023, 35(4): 437-447.
- Tramontano C, Martins JP, De Stefano L, et al. Microfluidic-assisted production of gastro-resistant active-targeted diatomite nanoparticles for the local release of galunisertib in metastatic colorectal cancer cells [J]. Adv Healthc Mater, 2023, 12(6): e2202672.
- 张俊伟, 焦斌琪, 曹坤, 等. 可注射奥沙利铂缓释微粒制备及其理化性质研究[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(10): 779-783.
- Zhang JW, Jiao BQ, Cao K, et al. Preparation and physicochemical properties of injectable oxaliplatin sustained-release microparticles[J]. J Hainan Med Univ, 2024, 30(10): 779-783.
- 邱晓明, 甄平, 李松凯. 聚乳酸-羟基乙酸共聚物载药微球制备工艺研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(10): 1599-1604.
- Qiu XM, Zhen P, Li SK. Current advances in the drug-loading preparation of poly (lactic-co-glycolic acid)

- microspheres [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2018, 22(10): 1599-1604.
- 14 王江华, 尹东锋, 滕勇, 等. 星点设计-效应面法优化万古霉素-聚富马酸丙二醇酯/聚乳酸-羟基乙酸共聚物微球的制备工艺[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(16): 2510-2517.
- Wang JH, Yin DF, Teng Y, et al. Optimization of the preparation process of vancomycin-poly (propylene fumarate)/poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres by star point design-response surface method [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2023, 27(16): 2510-2517.
- 15 Rezvantabol S, Drude NI, Moraveji MK, et al. PLGA-based nanoparticles in cancer treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1260.
- 16 Cai Q, Wang L, Deng G, et al. Systemic delivery to central nervous system by engineered PLGA nanoparticles[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 749-764.
- 17 Monge M, Fornaguera C, Quero C, et al. Functionalized PLGA nanoparticles prepared by nano-emulsion templating interact selectively with proteins involved in the transport through the blood-brain barrier[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 156: 155-164.
- 18 Rocha CV, Gonçalves V, da Silva MC, et al. PLGA-based composites for various biomedical applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2034.
- 19 Moussa BS, Abd Elatif ZM, Kamal Eldin Elhadary GM. Survey study of the etiology of non-traumatic altered consciousness in the Emergency Department at Suez Canal University Hospital in Egypt [J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(6): 1310-1317.
- 20 Huang KM, Leblanc AF, Uddin ME, et al. Neuronal uptake transporters contribute to oxaliplatin neurotoxicity in mice [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9): 4601-4606.
- 21 Oun R, Moussa YE, Wheate NJ, et al. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists [J]. *Dalton Trans*, 2018, 47(19): 6645-6653.
- 22 Ileritürk M, Ileritürk D, Kandemir O, et al. Naringin attenuates oxaliplatin-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity: A molecular, biochemical, and histopathological approach in a rat model [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(1): e23604.
- 23 Li B, Shao H, Gao L, et al. Nano-drug co-delivery system of natural active ingredients and chemotherapy drugs for cancer treatment: A review [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 2130-2161.
- 24 Zhang D, Liu L, Wang J, et al. Drug-loaded PEG-PLGA nanoparticles for cancer treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 990505.

[本文编辑] 陈思润