DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20241025.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20241025.1459.002

双载奥沙利铂/吲哚菁绿纳米粒用于胃癌治疗的体内外评价

张俊伟,焦斌琪,陈铭哲,曹 坤,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**:本研究旨在探讨复合纳米粒在抗肿瘤治疗中的效果,通过体外细胞和体内转移瘤模型实验,系统评估了复合纳米粒抗肿瘤活性及光热化疗协同作用。**方法**:采用热熔挤出-冷冻研磨工艺制备了复合纳米粒,采用荧光显微镜观察人上皮样胃癌细胞(HGC-27)各通道显色情况,研究纳米粒对HGC-27细胞的体外抗肿瘤作用;采用荧光显微镜各通道下检测MKN-45细胞荷瘤裸鼠组织切片,研究纳米粒对体内转移瘤的抗肿瘤作用。**结果**:抗肿瘤活性结果表明双载奥沙利铂/吲哚菁绿纳米粒(PLGA/ICG/Oxa)对肿瘤生长的抑制作用最强,光热化疗结合光热疗和缓释化疗后具有协同效应。**结论**:本研究成功制备了一种新的PLGA/ICG/Oxa纳米粒,具有光热疗和缓释化疗作用,能够有效抑制肿瘤生长,为临床治疗胃癌提供了一种很有前景的方法。

[关键词] 胃癌;纳米微粒;奥沙利铂;吲哚菁绿;抗肿瘤作用;光热治疗
[中图分类号] R735.2 [文献标志码] A [文章编号] 2097-5953(2025)13-1000-07

In vitro and *in vivo* evaluation of dual-loaded oxaliplatin/indocyanine green nanoparticles for the treatment of gastric cancer

ZHANG Junwei, JIAO Binqi, CHEN Mingzhe, CAO Kun, 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 Hainan Province Health Science and Technology Innovation Joint Project* (*WSJK2024MS222*)

[*Author*]: *ZHANG Junwei, E-mail*: 1921023966@qq.com.
[*Correspondence to*]: *ZHANG Hao, M.D., Chief Physician, E-mail*: *changgung*1@163.*com*.

Received: 2024-07-19 *Revised*: 2024-10-12 *JHMU*, 2025;31(13):1000-1006

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

[Abstract] **Objective**: To investigate the effect of composite nanoparticles in anti-tumor therapy, and systematically evaluate the anti-tumor activity and the synergistic effect of photothermal chemotherapy of composite nanoparticles through *in vitro* cell and *in vivo* metastatic tumor model experiments. **Methods**: Composite nanoparticles were prepared by hot melt extrusion and freeze grinding process. Fluorescence microscopy was used to observe the color development of human epithelioid gastric cancer cells (HGC-27), and study the anti-tumor effect of nanoparticles on HGC-27 cells *in vitro*. The tissue sections of MKN-45 tumor-bearing nude mice were examined by fluorescence microscope under each channel to study the anti-tumor effect of nanoparticles on metastatic tumors *in vivo*. **Results**: The results of anti-tumor activity showed that dual-loaded oxaliplatin/indocyanine green nanoparticles (PLGA/ICG/Oxa) had the strongest inhibitory effect on tumor growth, and photothermochemotherapy combined with photothermotherapy and sustained release chemotherapy had a synergistic effect. **Conclusion**: In this study, a new PLGA/ICG/Oxa nanoparticle has been successfully prepared, which has the effects of photothermotherapy and sustained release chemotherapy, and can effectively inhibit tumor growth, providing a promising method for clinical treatment of gastric cancer.

[Key words] Gastric cancer; Nanoparticle; Oxaliplatin; Indocyanine green; Antitumor effect; Photothermal therapy

胃癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一,在早期胃癌患者中能承受手术的情况下,首选手术切

[基金项目] 海南省卫生健康科技创新联合项目(WSJK2024MS222)
[作者简介] 张俊伟, E-mail:1921023966@qq.com。
[通讯作者] 张浩,医学博士,主任医师,E-mail:changgung1@163.com。
[收稿日期] 2024-07-19 [修回日期] 2024-10-12 网络出版时间:2024-10-25 17:28:35

除肿瘤，大多数患者的胃癌诊断通常为晚期，胃癌治疗预后较差[1]。化疗仍是晚期胃癌的主要一线治疗方案，在抗肿瘤药物的研发历程中，奥沙利铂作为第3代铂类抗癌药物，凭借其独特的抗肿瘤机制和显著的疗效，已成为胃癌治疗的重要选择[2,3]。然而，传统奥沙利铂制剂在临床应用中存在耐药性和显著的不良副作用，为了克服这些局限，开发基于纳米材料的药物递释系统，通过优化药物递释系统，从而提高治疗效果并减少毒副作用[4-6]。研究吲哚菁绿(indocyanine green，ICG)在肿瘤光热治疗中的作用，ICG作为一种临床近红外荧光染料，在特定波长的激光照射下，能够高效地产生活性氧物质，并通过光动力效应和光热效应联合作用，诱导肿瘤细胞死亡[7-9]。本研究创新性地构建了基于奥沙利铂、ICG和聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid)，PLGA]载体的复合纳米粒，实现了奥沙利铂、ICG的稳定搭载和药物缓释，通过体内外实验评估其抑制肿瘤生长的能力，为癌症治疗提供了一种新的、高效的策略[10]。通过本研究的开展，期望能够为抗肿瘤药物的研发注入新的活力，推动抗肿瘤治疗技术的发展与进步。

1 材料和方法

1.1 实验细胞

HGC-27(人上皮样胃癌细胞)购自ATCC；MKN-45(人胃癌细胞)购自ATCC。

1.2 实验动物

BALB/C nu-/nu-雌性裸鼠，购自中山大学动物实验中心东校园生产部(伦理审批号：SYSU-IACUC-2023-000487)。

1.3 细胞系培养

实验所用MKN-45细胞系使用DMEM高糖(Servicebio，武汉)培养基，10%胎牛血清(FBS)，100 U/mL青霉素/链霉素；HGC-27细胞系使用DMEM高糖(Servicebio，武汉)培养基，20%胎牛血清(FBS)，100 U/mL青霉素/链霉素。所有细胞系均培养在37 ℃、5% CO_2的细胞培养箱。

1.4 Annexin V-FITC/PI细胞凋亡实验

1.4.1 铺板 取对数生长期的HGC-27细胞，当细胞密度超过70%时，使用PBS冲洗3次，随后用不含EDTA的0.25%胰酶消化细胞2 min，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，以完全培养基重悬细胞，以相同密度接种至6孔板，培养过夜。

1.4.2 加药及激光处理 取出细胞板，弃上清，使用PBS冲洗3次，加入含有不同浓度(相当于奥沙利铂浓度11.7 μg/mL，P、P/O浓度为10 mg/mL，P/I、P/I/O浓度为14 mg/mL)及药物(A组：UT；B组：Oxa裸药；C组：PLGA空载；D组：PLGA/Oxa；E-F组：PLGA/ICG、G-H组：PLGA/ICG/Oxa)的完全培养基，继续培养24 h。随后使用808 nm近红外激光以0.9 W/cm^2功率照射E、G组，以1.5 W/cm^2功率照射F、H组各20 min。

1.4.3 染色 按照1.4.1中相同方法消化细胞，过程中尽量去除大颗粒药物防止造成细胞额外损伤，按照试剂盒说明书对上述细胞进行Hoechst、Annexin-V/FITC、PI染色。

1.4.4 拍照 将上述处理好的细胞各取15 μL滴于载玻片，小心盖上盖玻片，于荧光显微镜下观察细胞各通道显色情况。使用DAPI通道观察Hoechst、使用FITC观察Annexin、使用TRITC观察PI。

1.5 裸鼠荷瘤免疫组织学分析

1.5.1 胃癌皮下转移裸鼠模型构建 购买2～4周雌性裸鼠，消除运输应激后饲养于SPF环境中。取处于生长对数期的MKN-45细胞，当细胞密度超过80%时，收集上清液(含悬浮细胞)于50 mL离心管中，剩余贴壁细胞按照1.4.1方法消化收集后与悬浮细胞合并，22 ℃，300×g，离心10 min后弃上清，使用预冷生理盐水重悬细胞团块，再次离心，弃上清后，使用生理盐水、按照1×10^8/mL重悬细胞后置于4 ℃保存。将细胞悬液与等体积基质胶混合，以1×10^7/200 μL对4～6周龄裸鼠于左腋下进行皮下注射。

1.5.2 给药、手术及激光处理 观察裸鼠种植瘤生长情况，当肿瘤体积达到1 000 mm^3后，于肿瘤处局部注射不同浓度(相当于0.33 mg/kg奥沙利铂药物浓度，P、P/O为28 mg/mL/kg，P/I、P/I/O为40 mg/mL/kg)的不同组分药物(A组：UT；B组：Oxa裸药；C组：PLGA空载；D组：PLGA/Oxa；E组：PLGA/ICG；F组：PLGA/ICG/Oxa)。消毒、铺巾以创造无菌手术环境，后在异氟烷全麻下将E、F组裸鼠肿瘤处皮肤切开，随后将肿瘤块切开以暴露注射的药物，使用808 nm近红外激光以0.9 W/cm^2功率照射暴露注射药物的肿块表面15 min，最后缝合被切开的皮肤。术后3 d在饮水中加入抗生素预防围术期感染。

1.5.3 取材与固定 于1.5.2处理10 d后颈椎脱臼猝死所有裸鼠，取出肿瘤组织，与4%多聚甲醛组织固定液中固定24 h以上。

1.5.4　脱水浸蜡　脱水盒放入脱水机内，依次过酒精-环保型脱蜡透明液（75%酒精4 h，85%酒精2 h，90%酒精1 h，无水乙醇Ⅰ 30 min，无水乙醇Ⅱ 30 min，醇苯5～10 min，脱蜡透明液Ⅰ 5～10 min，脱蜡透明液Ⅱ 5～10 min，65 ℃融化石蜡Ⅰ 1 h，65 ℃融化石蜡Ⅱ 1 h，65 ℃融化石蜡Ⅲ 1 h）。

1.5.5　包埋　预热眼科镊，将融化的蜡液倒入包埋成型框，在蜡凝固之前将组织按照包埋面要求放入蜡中，并贴上标签，－20 ℃冷却凝固；蜡块凝固后，将蜡块从包埋框中取出，修整。

1.5.6　切片　将蜡块放入冻台（－20 ℃）；切约4 μm，漂浮于40 ℃温水上展平组织；用黏附载玻片将组织捞起；60 ℃烤片，水分烤干、蜡烤化后常温保存。

1.5.7　免疫荧光　将常温保存的组织石蜡切片依次放入二甲苯3 min、无水乙醇5 min、85%酒精5 min、75%酒精5 min、ddH_2O洗5 min。组织切片至于盛满EDTA抗原修复液的修复盒中于微波炉内进行抗原修复（中火8 min、停火8 min、中低火7 min），自然冷却后至于PBS中在脱色摇床上晃动洗涤3次，每次5 min。切片稍甩干后用阻水笔在组织周围画圆圈，在圈内滴加5%BSA孵育30 min。甩干封闭液，滴加一抗（tunel 1∶1 000、PCNA 1∶1 000），切片平放于湿盒内4 ℃过夜。玻片置于PBS中在脱色摇床上晃动洗涤3次，每次5 min，切片稍甩干后滴加荧光二抗（驴抗兔IgG 1∶2 000），室温避光孵育1 h。玻片置于PBS中在脱色摇床上晃动洗涤3次，每次5 min，切片稍甩干后用含DAPI的树脂封片。

1.5.8　拍照　上述处理的切片于荧光显微镜各通道下检测组织发光情况。使用DAPI观察细胞核。

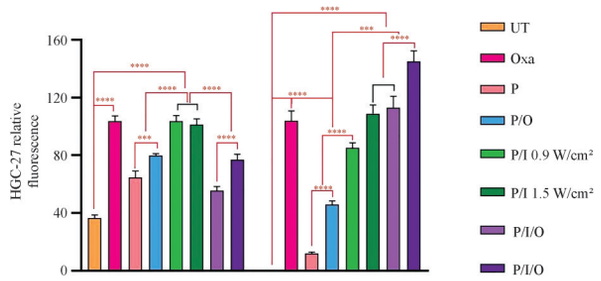
1.6　统计学处理

本研究所有的组间差异性分析使用的是单因素方差分析（one-way ANOVA），所有需要统计的结果均放入GraphPad Prism 8进行统计并绘图，荧光密度使用ImageJ测量。数据采用（$\bar{x}\pm s$）表示，P<0.05为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　复合纳米材料在体外细胞表现出一定的抗肿瘤活性及光热化疗协同作用。

Annexin/PI双染细胞凋亡实验统计学分析结果见图1。阴性对照组和PLGA空载组细胞基本处于未凋亡状态，早期凋亡比例非常低，未显示晚期凋亡。相较阴性对照组，PLGA/Oxa组（P≤0.000 8）细胞早、晚期凋亡程度显著升高，其中多数细胞处于早期凋亡状态。相较于阴性对照、PLGA空载和PLGA/OXA组，Oxa裸药组、PLGA/ICG组和PLGA/ICG/Oxa组细胞早、晚期凋亡程度显著升高（P<0.000 1），且出现一定比例的死亡细胞，表明缓释Oxa因药物释放率相比于裸药Oxa表现出更低的杀伤力，同时光热疗对细胞凋亡、死亡诱导更为强烈。PLGA/ICG组和PLGA/ICG/Oxa组中，细胞在1.5 W/cm²功率（对应46 ℃）下早、晚期凋亡程度及细胞死亡率显著高于0.9 W/cm²功率（对应42 ℃）下凋亡情况（P≤0.000 7），表明在可行范围内升高光热疗温度可提升诱导肿瘤细胞凋亡、死亡能力。双载PLGA/ICG/Oxa组相较于两个单载PLGA/ICG和PLGA/Oxa组（P≤0.000 7），细胞向晚期凋亡、死亡方向移动，表明光热化疗结合光热疗和缓释化疗后具有协同效应。



$^{***}P$<0.001，$^{****}P$<0.000 1

图1　Annexin/PI双染细胞凋亡实验检测不同药物/激光强度处理后HGC-27细胞AnnexinV及PI染色免疫荧光密度情况

Fig 1　Annexin/PI double staining apoptosis assay was used to detect the AnnexinV and PI immunofluorescence density of HGC-27 cells treated with different drug/laser intensities

2.2　复合纳米材料在体内转移瘤中表现出一定的抗肿瘤活性及光热化疗协同作用。

MKN-45细胞系转移瘤切片免疫荧光实验显示见图2、3，统计学分析结果见图4、5。Oxa裸药处理（P≤0.022 3）组和双载PLGA/ICG/Oxa组（P≤0.029 6）凋亡相关蛋白TUNEL表达显著高于阴性对照组和空载PLGA组。双载PLGA/ICG/Oxa组TUNEL表达显著高于两个单载PLGA/ICG（P=0.000 4）和PLGA/Oxa组（P=0.004 7）。相比于阴性对照组和空载PLGA组，其余4个处理组Oxa裸药组（P≤0.009 7）、单载PLGA/ICG组（P≤

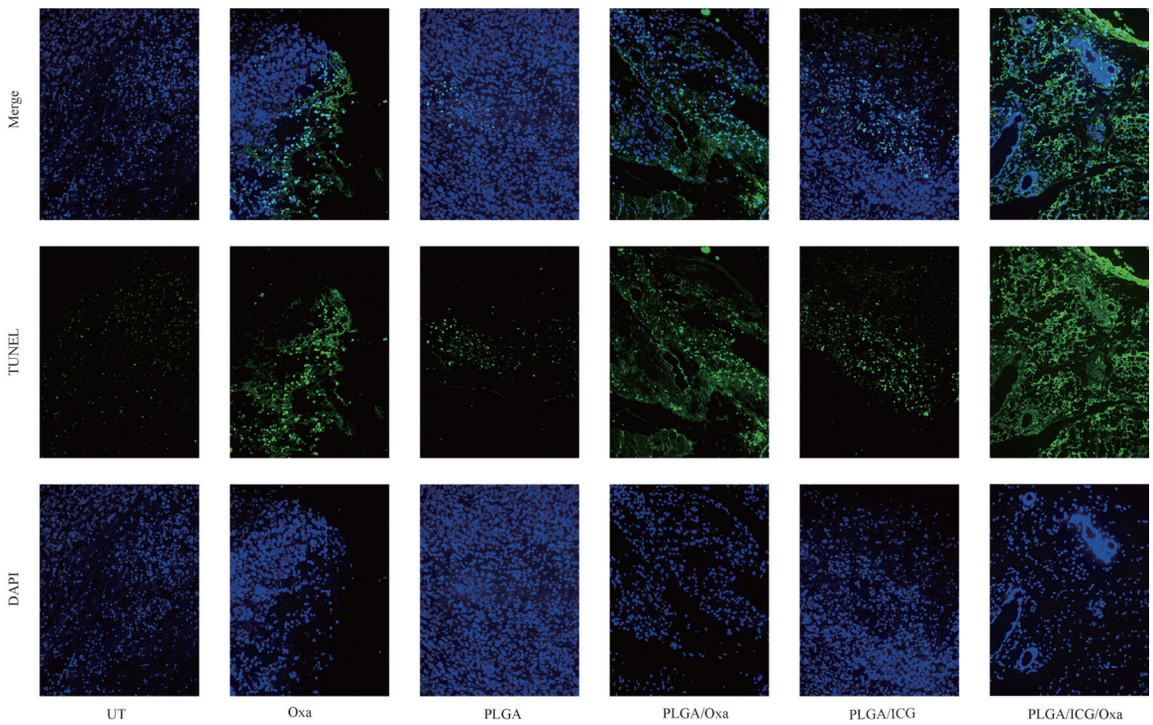


图 2　免疫荧光实验检测不同药物及激光处理后MKN-45细胞系在BALB/C nu-裸鼠体内转移瘤TUNEL表达情况

Fig 2　The TUNEL expression of MKN-45 cell line in BALB/C nu-nude mice after different drugs and laser treatment was detected by immunofluorescence assay

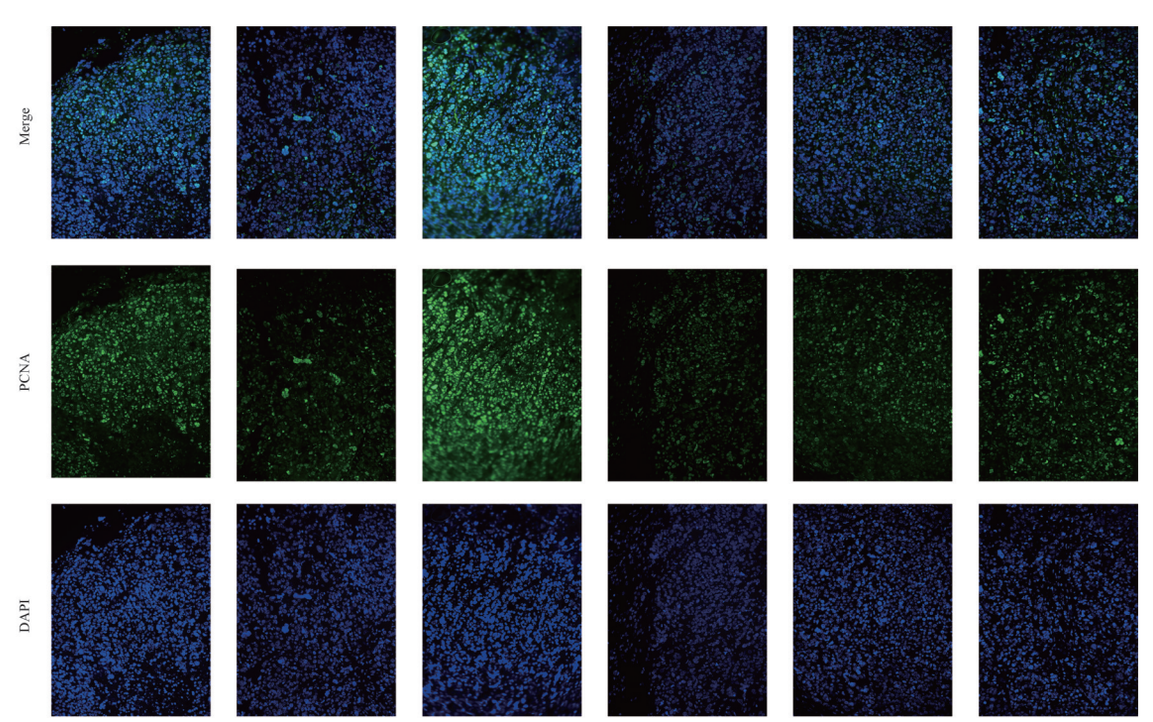
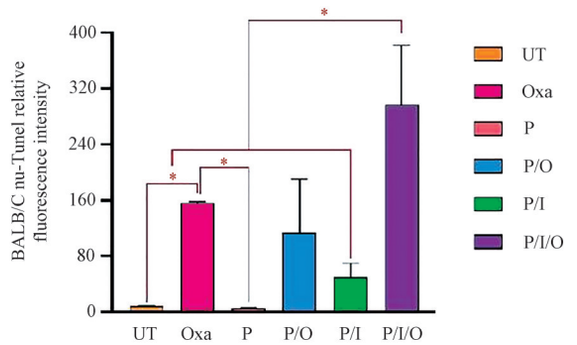


图 3　免疫荧光实验检测不同药物及激光处理后MKN-45细胞系在BALB/C nu-裸鼠体内转移瘤PCNA表达情况

Fig 3　The PCNA expression of MKN-45 cell line in BALB/C nu-nude mice was detected by immunofluorescence assay after different drugs and laser treatment

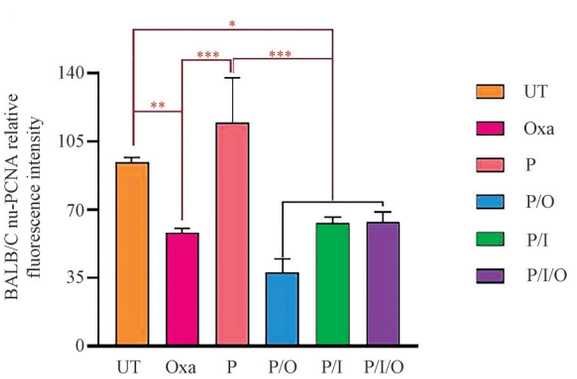
0.026)、单载PLGA/Oxa组($P\leqslant0.000\ 2$)和双载PLGA/ICG/Oxa组($P\leqslant0.028\ 2$)增殖细胞核抗原PCNA表达显著降低,但未提示双载组的降低程度显著低于两个单载组。



*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001

图 4　免疫荧光实验检测不同药物及激光处理后MKN-45细胞系在BALB/C nu-裸鼠体内转移瘤TUNEL荧光强度情况

Fig 4　The TUNEL fluorescence intensity of MKN-45 cell line in BALB/C nu-nude mice after different drugs and laser treatment was detected by immunofluorescence assay



*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001

图 5　免疫荧光实验检测不同药物及激光处理后MKN-45细胞系在BALB/C nu-裸鼠体内转移瘤PCNA荧光强度情况

Fig 5　The PCNA fluorescence intensity of MKN-45 cell line in BALB/C nu-nude mice after different drugs and laser treatment was detected by immunofluorescence assay

3　讨论

3.1　复合纳米粒在体外细胞中的抗肿瘤活性及光热化疗协同作用

胃癌是众多癌症中致死率较高的恶性肿瘤，任何有效的癌症治疗的首要目标都是消灭恶性肿瘤细胞，尽管在癌症手术和辅助治疗方面取得了巨大的进步，但胃癌相关死亡率仍然很高，这表明在推进治疗方面仍有研究空间，将基于纳米技术的新型药物传递方法和其他治疗策略结合起来，很可能有效根除胃癌[11-13]。本研究采用热熔挤出-冷冻研磨工艺制备载药纳米粒，选用HGC-27构建体外肿瘤模型进行抗肿瘤作用研究，体外细胞实验结果显示，与阴性对照组和PLGA空载组相比，PLGA/Oxa组细胞的早、晚期凋亡程度显著升高，这表明缓释奥沙利铂(Oxa)能够有效地促进肿瘤细胞凋亡。与Oxa裸药组相比，PLGA/Oxa组的细胞凋亡程度较低，这可能是由于药物缓释导致的药物释放率降低所致。尽管如此，缓释系统仍具有其独特的优势，如减少药物副作用和延长药物作用时间等。观察到PLGA/ICG组细胞凋亡和死亡程度升高，且随着光热疗温度的升高(从42 ℃升至46 ℃)，这种效应更为显著，这表明光热疗在诱导肿瘤细胞死亡方面具有作用，且其效果与光热疗温度密切相关。PLGA/ICG/Oxa组相较于两个单载组(PLGA/ICG和PLGA/Oxa)表现出更强的细胞凋亡和死亡诱导能力，PLGA/ICG/Oxa纳米粒在体外细胞实验中展现出了显著的抗肿瘤活性及光热化疗协同作用，这证实了光热化疗协同作用的存在。这一发现与国内外多项研究一致，均强调了光热疗与化疗结合在增强抗肿瘤效果方面的协同效应[14-16]。

3.2　复合纳米粒光热化疗协同机制

胃癌联合治疗是目前治疗胃癌的重要策略，通过综合运用多种治疗方法，可以提高治疗效果，改善患者的生活质量和预后[17-20]。铂类药物是临床应用最广泛的化疗药物之一，传统的铂基化疗往往伴有副作用，通常包括骨髓抑制、肾毒性、神经毒性、胃肠道反应、过敏反应和细胞减少，限制了其临床应用，迫切需要开发新的治疗方案来克服这些缺点并提高疗效[21]。光热疗法是显著提高肿瘤治疗有效性的新型癌症治疗方法，因其成本低、效率高、侵入性小、副作用少、靶向性强等优点，在肿瘤治疗中引起了广泛关注[22,23]。本研究中PLGA/ICG/Oxa纳米粒通过联合药物缓释化疗和光热治疗，表现出优异抗肿瘤活性及光热化疗协同作用，基于上述实验结果，本研究对光热化疗协同作用机制进行探讨。首先，PLGA载体通过缓释化疗药物Oxa，延长了药物在肿瘤部位的滞留时间，提高了药物的利用效率，PLGA载体本身也具有一定的生物相容性和靶向性，有助于减少药物对正常组织的毒性，提高治疗效果[24]。其次，ICG作为光热转换剂，能够在特定波长光照射下产生热量，导致肿瘤细胞局部高温，并通过诱导细胞凋亡和坏死来增强化疗效果，这种光热效应不仅直接作用于肿瘤细胞，还可能通过破坏肿瘤微环境来间接影响肿瘤[25]。将ICG装

载到PLGA载体中,可以提高其稳定性,延长其血液循环,并通过被动和/或主动途径特异性靶向肿瘤,从而降低毒性[26,27]。缓释的Oxa药物通过PLGA载体持续释放到肿瘤部位,实现了对肿瘤细胞的持续化疗作用,与光热疗形成了时间上的互补,化疗药物通过干扰细胞分裂和DNA复制来抑制肿瘤生长,而光热治疗则通过产生高温直接破坏肿瘤细胞膜和细胞内的生物分子,从而加速细胞凋亡和死亡过程,进一步增强了抗肿瘤效果。

3.3 复合纳米材料在体内转移瘤中的抗肿瘤活性

体内转移瘤模型实验进一步验证了复合纳米材料在抗肿瘤治疗中的有效性。在体内转移瘤模型中,PLGA/ICG/Oxa纳米粒同样展现出了优异的抗肿瘤效果,与体外细胞实验结果一致,该组在诱导凋亡相关蛋白TUNEL的表达上显著高于其他处理组,包括Oxa裸药组和两个单载组。此外,所有含Oxa的处理组(包括Oxa裸药组、PLGA/Oxa组和PLGA/ICG/Oxa组)均显著降低了增殖细胞核抗原PCNA的表达,在凋亡相关蛋白TUNEL表达上显著高于阴性对照组和空载PLGA组,表明这些处理均能有效抑制肿瘤细胞的增殖[28]。特别地,PLGA/ICG/Oxa组在TUNEL表达上显著高于两个单载组,这一发现进一步证实了光热化疗协同作用在体内环境中的有效性。此外还观察到所有处理组(除阴性对照组和空载PLGA组外)在增殖细胞核抗原PCNA表达上均显著降低,这表明这些处理方式均能有效抑制肿瘤细胞的增殖。然而,本研究并未发现双载组在PCNA表达降低程度上显著优于两个单载组,这可能与体内环境的复杂性及多种因素的相互作用有关,需要进一步的研究来探讨其潜在机制[29]。

本研究中构建了PLGA/ICG/Oxa复合纳米粒在抗肿瘤治疗中表现显著,通过体外细胞实验和体内转移瘤模型实验,复合纳米粒在抗肿瘤活性方面表现出潜力,尤其是结合光热疗法时,能够显著提高治疗效果,这些结果在临床治疗胃癌中具有重要意义。

作者贡献度说明:

张俊伟:数据分析和撰写论文;焦斌琪、陈铭哲、曹坤:进行图、表的绘制;张彦志、王溢、李福康:负责数据整理;张浩:论文修订,论文审阅,监督管理。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 许永虎,徐大志.21世纪以来胃癌治疗进展及未来展望[J].中国癌症杂志,2024,34(3):239-249.
Xu YH, Xu DZ. Progress and prospects of gastric cancer treatment in the 21st century[J]. Chin Oncol, 2024, 34(3):239-249.

2 Qin Z, Ren G, Yuan J, et al. Systemic evaluation on the pharmacokinetics of platinum-based anticancer drugs from animal to cell level: Based on total platinum and intact drugs[J]. Front Pharmacol, 2020,10:1485.

3 Yu P, Zhu S, Pu Y, et al. Efficacy and safety evaluation of PSOX, DOF and SOX regimens as neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. Future Oncol, 2022,18(40):4483-4492.

4 Buyana B, Naki T, Alven S, et al. Nanoparticles loaded with platinum drugs for colorectal cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(19):11261.

5 Wang B, Hu S, Teng Y, et al. Current advance of nanotechnology in diagnosis and treatment for malignant tumors [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):200.

6 Liu BN, Gao XL, Piao Y. Mapping the intellectual structure and emerging trends for the application of nanomaterials in gastric cancer: A bibliometric study [J]. World J Gastrointest Oncol,2024,16(5):2181-2199.

7 Jiang X, Du B, Huang Y, et al. Cancer photothermal therapy with ICG-Conjugated gold nanoclusters[J]. Bioconjug Chem, 2020,m31(5):1522-1528.

8 Chen S, Zhu L, Du Z, et al. Polymer encapsulated clinical ICG nanoparticles for enhanced photothermal therapy and NIR fluorescence imaging in cervical cancer [J]. RSC Adv, 2021,11(34):20850-20858.

9 Du Z, Ma R, Chen S, et al. A highly efficient polydopamine encapsulated clinical ICG theranostic nanoplatform for enhanced photothermal therapy of cervical cancer[J]. Nanoscale Adv, 2022,4(18):4016-4024.

10 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.

11 Bagheri M, Zandieh MA, Daryab M, et al. Nanostructures for site-specific delivery of oxaliplatin cancer therapy: Versatile nanoplatforms in synergistic cancer therapy [J]. Transl Oncol, 2024,39:101838.

12 Hani U, Osmani RAM, Yasmin S, et al. Novel drug de-

livery systems as an emerging platform for stomach cancer therapy[J]. Pharmaceutics, 2022,14(8):1576.

13 Deng S, Gu J, Jiang Z, et al. Application of nanotechnology in the early diagnosis and comprehensive treatment of gastrointestinal cancer[J]. J Nanobiotechnol, 2022,20(1):415.

14 Liu S, Shen C, Jiang D, et al. Cascade tumor therapy platform for sensitized chemotherapy and penetration enhanced photothermal therapy [J]. Macromol Biosci, 2022,22(3):e2100429.

15 Zhang Q, Kuang G, Wang L, et al. Bio-inspired biorthogonal compartmental microparticles for tumor chemotherapy and photothermal therapy[J]. J Nanobiotechnol, 2024,22(1):498.

16 Tang L, Xiao Q, Yin Y, et al. An enzyme-responsive and NIR-triggered lipid-polymer hybrid nanoplatform for synergistic photothermal/chemo cancer therapy[J]. Biomater Sci, 2022,10(9):2370-2383.

17 Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):264-279.

18 Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, et al. Gastric cancer: A comprehensive review of current and future treatment strategies[J]. Cancer Metastasis Rev,2020,39(4): 1179-1203.

19 Xue Y, Gao S, Gou J, et al. Platinum-based chemotherapy in combination with PD-1/PD-L1 inhibitors: Preclinical and clinical studies and mechanism of action[J]. Exp Opin Drug Deliv,2021,18(2):187-203.

20 Jiang Q, Liu W, Zeng X, et al. Safety and efficacy of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced gastric cancer: Real-world experience with a consecutive patient cohort[J]. Front Immunol, 2023,14: 1122121.

21 Zhang C, Xu C, Gao X, et al. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies[J]. Theranostics, 2022,12(5):2115-2132.

22 Li C, Cheng Y, Li D, et al. Antitumor applications of photothermal agents and photothermal synergistic therapies[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(14):7909.

23 Liu S, Pan X, Liu H. Two-dimensional nanomaterials for photothermal therapy[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2020,59(15):5890-5900.

24 Su Y, Zhang B, Sun R, et al. PLGA-based biodegradable microspheres in drug delivery: Recent advances in research and application[J]. Drug Deliv, 2021, 28(1): 1397-1418.

25 Park T, Lee S, Amatya R, et al. ICG-loaded PEGylated BSA-Silver nanoparticles for effective photothermal cancer therapy[J]. Int J Nanomed, 2020,15:5459-5471.

26 Miele D, Sorrenti M, Catenacci L, et al. Association of indocyanine green with chitosan oleate coated PLGA nanoparticles for photodynamic therapy[J]. Pharmaceutics, 2022,14(8):1740.

27 Shen J, Chen D, Liu Y, et al. A biodegradable nano-photosensitizer with photoactivatable singlet oxygen generation for synergistic phototherapy[J]. J Mater Chem B, 2021,9(24):4826-4831.

28 Mirzayans R, Murray D. Do tunel and other apoptosis assays detect cell death in preclinical studies [J] Int J Mol Sci, 2020,21(23):9090.

29 González-Magaña A, Blanco FJ. Human PCNA structure, function and interactions[J]. Biomolecules, 2020, 10(4):570.

[本文编辑] 宋睿璞 邹 洲 朱 昊