

PLGA 纳米给药系统在宫颈癌治疗中的应用

苟元凤¹, 火夏琴¹, 杨小娟¹, 刘会玲²

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 基于 PLGA 的纳米给药载体因其独特的理化性质在体内外研究中得到了广泛引用, 为肿瘤治疗带来了新的思路。全文就 PLGA 纳米给药系统的制备、表面修饰及基于 PLGA 纳米载体在宫颈癌治疗中的应用作一综述。

关键词: 宫颈癌; PLGA; 纳米颗粒; 靶向治疗

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)07-0644-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.07.B015

Applications of PLGA-based Drug Delivery System in Treatment of Cervical Cancer

GOU Yuan-feng¹, HUO Xia-qin¹, YANG Xiao-juan¹, LIU Hui-ling²

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China)

Abstract: PLGA-based nano-drug carriers have been widely used in vitro and in vivo studies because of their unique physicochemical properties, and brought new ideas for cancer treatment. This article reviews the preparation, surface modification and application of PLGA-based nanocarrier in the treatment of cervical cancer.

Subject words: cervical cancer; PLGA; nanoparticles; targeted therapy

药物进入靶细胞并实现有效吸收是达到治疗效果的关键。为了提高药物效率, 经过靶向修饰的纳米给药系统作为一种特别有吸引力的方法受到广大研究者的青睐, 靶向修饰的纳米给药系统可通过提高特定位置的局部有效药物浓度来解决这一挑战。安全性和效率是药物输送载体设计的基本标准, 可生物降解聚合物载体的快速发展引起关注, 由于它们具有良好的生物相容性, 已广泛应用于药物输送、基因输送、组织工程、诊断、抗菌/防污性能以及医疗设备等^[1]。在聚合物纳米材料中, PLGA 纳米颗粒因为其生物降解性和低系统毒性已经被 FDA 批准用于人体^[2]。

1 PLGA 纳米给药系统

纳米颗粒(nanoparticles, NPs)是一类特殊的药物

基金项目: 国家自然科学基金(81560426)

通信作者: 刘会玲, 主任医师, 博士; 甘肃省人民医院妇科, 甘肃省兰州市城关区东岗西路 204 号(730000); E-mail: gssylhl2018@163.com

收稿日期: 2019-08-03; **修回日期:** 2019-09-19

载体, 其粒径为 10~1000nm, 尤其在抗肿瘤药物的传递方面显示出巨大的潜力。聚合物纳米颗粒, 是由脂肪族、半芳香族或芳香族聚酯组成, 以封装各种类型的药物, 线性聚酯由聚乳酸(poly(lactic acid), PLA)、聚乙醇酸(poly(glycolic acid), PGA)、聚己内酯(poly(ε-caprolactone), PCL) 或聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic acid)-glycolic acid copolymer, PLGA] 等组成。PLGA 在体内通过水解酯键降解为乳酸(lactic acid, LA)和羟基乙酸(glycolic acid, GA), 进一步通过三羧酸循环生成二氧化碳和水排出体外, 不会对机体产生毒性, 目前已经被设计用于减少不必要的免疫原性反应, 避免器官清除和组织运输, 靶向肿瘤组织, 穿透肿瘤间质, 提高摄取及疗效。PLGA 纳米颗粒的主要缺点之一是不能与细胞或蛋白质特异性地相互作用, 导致药物无法在目标组织中积累; 另一个缺点是药物突然释放, 导致副作用的产生, 通过改变单体亚基或聚合物比例、表面加以亲水性修饰等可以改变其突释特性。PLGA 在体内降解缓慢, 根据 LA 和 GA 比例不同, 降解速度也不同, 当 LA 与 GA 的比例为 50:50 时降解速度最快。由于它们能够

被癌细胞快速摄取,还可以作为组织渗透增强剂加以应用,也被用于跨越体内的多重生物屏障,如血脑屏障等^[3]。此外,PLGA 纳米给药系统也被设计用于克服肿瘤的多药耐药(multi-drug resistance,MDR)特性^[4-5]。PLGA 纳米颗粒表面进行稳定性、亲水性、靶向性等修饰,包封药物、多肽、抗体、基因等目前已广泛应用于肿瘤的诊治研究^[6-9]。

2 PLGA 纳米载体的制备及表面修饰

PLGA 纳米颗粒常用的制备方法有乳液溶剂蒸发法、纳米沉淀法、喷雾干燥法和低温喷雾萃取法等,其中乳液溶剂蒸发法中的 W/O/W 法是最常用的制备 PLGA 纳米颗粒的方法,在制备过程中,PLGA 浓度、有机溶剂的类型和剂量、内水相体积、分散剂的浓度、搅拌速度及时间等均会影响纳米颗粒的大小及药物的包封率。研究发现 PLGA 纳米颗粒的粒径随 PLGA 分子量的增加而轻微增大,随 PLGA 浓度、表面活性剂 PVA 的浓度及水解度的增加而增加,随超声乳化时间及搅拌速度的增加而减小,包封药物及超声功率对纳米颗粒粒径基本无影响^[10]。

PLGA 的疏水性不利于细胞黏附,且 PLGA 纳米颗粒具有突释特性,因此对其表面进行适当改性至关重要。目前常见的修饰方法有阳离子修饰、亲水性修饰和靶向性修饰。纳米颗粒经由阳离子修饰后,粒子表面的正电位可增加载体与细胞膜相互作用,从而提高摄取水平,常用的阳离子聚合物有十六烷基三甲基溴化铵(cetyl trimethyl ammonium bromide,CATB)、聚赖氨酸和聚乙烯亚胺(polyethyleneimine,PEI)、壳聚糖(chitosan,CS)等^[11-12]。聚乙二醇(polyethylene glycol,PEG)因其良好的相容性、水分散性、稳定性等而被广泛用于纳米颗粒的亲水性修饰,PEG 修饰后,PEG 链的水化层可有效阻止调理素蛋白的识别和与血浆蛋白的结合,减少体内网状内皮系统(reticuloendothelial system,RES)的吞噬,从而增加载药纳米颗粒的稳定性,延长体内循环时间,实现药物的控释。肿瘤细胞表面常高表达多种特异性受体,如 CD44、叶酸(folic acid,FA)、整合素等,通过在 PLGA 纳米颗粒表面加以叶酸、透明质酸(hyaluronic acid,HA)、RGD 多肽等修饰,可实现抗肿瘤药物的靶向递送,增加肿瘤细胞的摄取,减少全身用药的诸多不

良反应,同时也有望改善化疗药物的耐药性^[13-15]。

3 PLGA 纳米给药系统在宫颈癌治疗中的应用

3.1 靶向肿瘤细胞特异性受体的 PLGA 纳米给药系统

尽管纳米给药系统可通过肿瘤组织的高通透性和滞留效应而被细胞被动摄取,但被动效率相对较低并且在提供足够的治疗功效以加速肿瘤细胞凋亡方面受到限制。相比之下,肿瘤细胞表面上特异性过表达的抗原或受体已经被广泛利用,通过在载体表面上修饰相应的配体或抗体来实现药物的靶向递送,即经受体介导的阳性靶向策略,能够促进肿瘤细胞的靶向识别和内化。

叶酸是通过与肿瘤细胞表面上过表达的 FA 受体配对来增强纳米药物靶向抗肿瘤的最常用和有效受体的代表,在提高特异性的同时能够提高药物疗效,并减少相关副作用。此外,基于 FA 的肿瘤靶向特性,大量 FA 缀合的纳米系统也被用于特定的肿瘤诊断和成像。Wu 等^[16]研究了经叶酸修饰的包载阿霉素(doxorubicine,DOX)的 PLGA 纳米颗粒对宫颈癌的治疗作用,FA 修饰及未修饰的纳米颗粒体外 72h DOX 释放量均超过了 80%,但与未修饰的 PLGA 纳米颗粒和游离 Dox 相比,在小鼠实验中使用 FA-PEG 修饰的包载 DOX 的 PLGA 纳米颗粒可以显著性提高疗效,注射 13d 后,FA-NPs / DOX 组肿瘤体积为 812mm³,NPs / DOX 组肿瘤体积 1290mm³,游离 DOX 组肿瘤体积为 1832mm³,显著性降低了体内肿瘤体积。El-Gogary 等^[17]对包埋槲皮素的 PEG 化 PLGA 纳米胶囊在不同细胞系的细胞增殖及摄取研究中发现,FA 偶联的纳米颗粒在叶酸富集的 HeLa 细胞中的摄取明显增加,抑制细胞增殖作用亦增强,而体内成像也证实了纳米囊对叶酸高表达细胞的被动积累和主动靶向。Ji 等^[18]制备了包载卡铂的经壳聚糖修饰的 FA 靶向 PLGA 纳米颗粒(FPCC),与非靶向纳米颗粒相比,FPCC 在 HeLa 细胞中表现出更高的细胞摄取能力,4h 细胞摄取率超过 80%,而未经修饰的 PLGA 纳米颗粒 4h 细胞摄取率仅 40%,FPCC 在细胞增殖方面能够诱导约 45%早期细胞凋亡,35%以上晚期细胞凋亡。

姜黄素常作为化疗药物的有效增敏剂而应用于肿瘤研究中, Thulasidasan AKT 等^[19]制备了 FA 修饰的包封姜黄素的 PLGA-PEG 纳米颗粒 (PPF-姜黄素), 分别与紫杉醇联合研究体内外抗宫颈癌作用, 与游离姜黄素相比, PPF-姜黄素联合紫杉醇在体外显示出更好的治疗效果, 能够较大幅度地抑制 HeLa 细胞的克隆形成能力, 有效下调紫杉醇诱导的 NF- κ B, Akt 和 MAPK 通路的活化。在宫颈癌移植瘤模型中 PPF-姜黄素联合紫杉醇组显著性降低了肿瘤体积。此外, 也有多项 FA 靶向修饰的多功能 PLGA 载药纳米颗粒在 HeLa 细胞中显示出良好的抗肿瘤作用^[20-21]。因此, 叶酸偶联纳米颗粒在宫颈癌治疗中具有潜在的应用前景。

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种天然存在的可生物降解、无免疫原性、无毒、水溶性的线性阴离子多糖。近年来, 透明质酸作为一种活性靶向配体得到了广泛的认可^[22]。CD44 是一种细胞表面糖蛋白, 在不同类型的肿瘤组织中均有过表达, 并作为 HA 受体参与肿瘤靶向治疗^[23]。经 HA 修饰的 PLGA 共聚物一般可形成核壳结构, 对 CD44 过表达肿瘤细胞具有有效的细胞靶向性和明显的细胞毒性作用。研究表明 CD44 在正常宫颈和宫颈癌中均可大量表达, 来自 HeLa 系的 SP 和 NSP 细胞在许多干细胞样特征上存在差异, 但 CD44 表达无显著性差异^[23-24]。基于 HA 修饰的 PLGA 纳米颗粒在 CD44⁺宫颈癌治疗中的应用目前虽有限, 但 HA 修饰的包封阿霉素(DOX)或紫杉醇(PTX)PLGA 纳米颗粒在乳腺癌、头颈部肿瘤、卵巢癌等治疗中得到广泛应用, 并显示出明显的抑制细胞增殖作用^[25-27]。此外, HA 与 PLGA 共聚物之间偶联二硫键后可形成还原性谷胱甘肽响应性纳米颗粒, 以加快药物在胞质中的释放^[26, 28]。

整合素是一类由 α 和 β 两个亚基通过非共价键结合而成的异二聚体细胞黏附受体蛋白, RGD 多肽是一类含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸的短肽, 常作为整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的配体而用于靶向识别肿瘤细胞或作为新生血管特异相互作用的识别位点而广泛应用于纳米给药系统, 如 PLGA 包封的 STAT1-siRNA 在类风湿关节炎小鼠模型中的靶向递送中, RGD 的存在明显增加了关节炎组织中纳米颗粒的摄取, 增加了药物浓度, 最终引起炎症消退^[29]。RGD 多肽具有靶向作用, 但其穿膜效应有限, 因此可加以经典穿

膜肽TAT以促进细胞内摄取^[30]。Chattopadhyay 等^[31]通过培养宫颈癌细胞株 SiHa 证实了整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的高表达, 也有文献报道整合素 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_6$ 与恶性宫颈肿瘤的预后相关。Bi 等^[32]开发了用于宫颈癌治疗的新型聚多巴胺(polydopamine, PDA)修饰的 pH 敏感性 DOX 纳米颗粒, 并以 FA 和 RGD 作为靶向配体, 通过 MTT 法评估了不同浓度 DOX 纳米制剂对 HeLa 细胞的细胞毒性, 结果显示不同浓度的纳米制剂均比游离 DOX 有更强的抑制肿瘤细胞生长效应, 其中 FA 和 RGD 修饰的 DOX 纳米制剂表现出更突出的抑制细胞增殖作用, 24h 共孵育后 IC₅₀ 值 FA 组(1.86 $\pm$ 0.17 μ g/ml)和 RGD 组(1.66 $\pm$ 0.16 μ g/ml)明显低于 DOX 纳米粒(4.10 $\pm$ 0.55 μ g/ml)和游离 DOX 组(5.73 $\pm$ 0.52 μ g/ml); 并在 HeLa 荷瘤小鼠模型体内成像中 8h 时 FA 组和 RGD 组表现出明显的肿瘤部位累积, 与游离 DOX 相比, 在减少副作用的同时增强了抗肿瘤活性, 肿瘤抑制率 RGD 组(75.11%)和 FA 组(70.82%)明显高于其他组(DOX 纳米粒组 59.01%, 游离 DOX 组 53.59%)^[32]。

细胞穿膜肽因具有良好的穿膜作用而应用于抗肿瘤药物递送系统, 但因缺乏特异性而受限。肿瘤靶向肽, 也称为肿瘤归巢肽, 是一类能够靶向肿瘤或肿瘤微环境特定的受体或标记物的肽类。随着噬菌体展示技术的进步, 已经有大量的肽被发现并用于抗肿瘤药物的递送。在一项经不同修饰的 PLGA 纳米颗粒评估表面修饰影响宫颈肿瘤细胞的摄取的研究中发现, 与正常阴道细胞比较, 肿瘤靶向肽 VIM 修饰的 PLGA 纳米颗粒在宫颈癌 HeLa 细胞中的摄取较未经修饰的 PLGA 纳米颗粒明显增加, 但细胞摄取量少于经穿膜肽 MPG 修饰的 PLGA 纳米颗粒(24h 后, MPG、MPG/PEG、PEG、VIM 纳米颗粒在单层 HeLa 中的摄取分别是未修饰纳米颗粒的 66 倍、24 倍、30 倍、15 倍)^[33]。CSP3 是一种由噬菌体展示技术筛选出来的含有 12 个氨基酸的宫颈癌靶向肽, Li 等制备了一个含有 DOX 和 mmiR101 表达质粒(CSP3-lipo-DOX-miR101)的 CSP3 偶联脂质体给药系统, 初步结果表明该系统对 SiHa 细胞和 DOX 耐药 SiHa 细胞的细胞毒性显著性增强, 48h 细胞存活率均为 40%左右, 明显低于非 CSP3 组, SiHa 细胞组 50%左右, DOX 耐药 SiHa 细胞组 90%左右^[34]。

3.2 肿瘤微环境响应性PLGA 纳米给药系统

基于肿瘤细胞及其微环境的特殊性,各种环境响应性纳米给药系统被设计以实现所包载药物的理想释放。目前已报道的有 pH 响应、GSH 响应、光敏感、热敏感、酶响应、磁响应、超声响应等,其中磁响应纳米给药系统在递送药物的同时也可通过成像判定疗效^[35]。

肿瘤细胞糖酵解呈现高效率,致使其微环境呈微酸性(pH 6.5~6.8),而溶酶体中 pH 更低(pH 4.5~6.5),因而 pH 敏感性聚合物(含有可电离的羧基或氨基)被设计用于控制特定肿瘤部位的药物释放,此外,还可通过电荷反转作用实现溶酶体逃逸,防止药物在溶酶体中的释放^[35]。现有文献报道具有 pH 敏感性的聚合物有壳聚糖、聚谷氨酸、聚组氨酸、聚多巴胺、环糊精等,此外,通过将碳酸氢钠、碳酸氢铵等产气剂与抗肿瘤药物共包封亦可实现细胞内酸敏感性释放^[36-38]。Moreira 等^[39]通过将负载 DOX 的金核二氧化硅壳纳米棒与负载水杨酸的聚(乳酸-共-乙醇酸)基微粒(NIMPS)相结合,同时包封产气剂碳酸氢钠,开发了一种新的 pH 和热敏载体,体外 2D 细胞研究表明,NIMPS 具有生物相容性,易被 HeLa 细胞摄取。此外,3D 细胞培养模型显示,NIMPS 给药与 NIR 激光照射相结合,能够将 HeLa 球体大小减小 52%。

肿瘤细胞胞质中含有高浓度的谷胱甘肽(glutathione, GSH),因此基于二硫键的纳米药物载体被设计而用以促进药物在肿瘤细胞中的释放^[40]。Chan 等^[41]制备了负载 BPQDs 的 pH 及 GSH 敏感性 PLGA 纳米颗粒(PLGA-SSD@BPQDs),纳米颗粒在肿瘤组织中积累,DMMA 壳层在肿瘤部位弱酸性条件下分解,且细胞摄取效能随着表面电荷的增加而提高,高浓度谷胱甘肽使半胱氨酸二硫键断裂,使 BPQDs 作为一种高效的放射增敏药物在肿瘤区域释放,X 射线照射触发 BPQDs 产生 O₂,抑制肿瘤进展,PLGA-SS-D@BPQDs 与 X-ray 联合治疗在 A375 和 HeLa 细胞中的 IC₅₀ 值分别为 0.26 μg/ml 和 0.27 μg/ml,细胞毒性都是 BPQDs 2 倍。

3.3 基于多药耐药特性的 PLGA 纳米给药系统

为克服肿瘤的多药耐药特性,利用纳米平台提供化疗药物已变得越来越普遍。为了更好地了解游离 Dox 和负载 Dox 的纳米颗粒对 MDR 宫颈癌细胞

的影响,Wu 等^[16]发现使用负载 Dox 的纳米颗粒会引起细胞内相对于游离 Dox 高水平的 Dox。此外,在小鼠实验中使用含有 Dox 的 FA-PEG-PLGA NPs 可以显著性提高疗效,缩小瘤体。Zhu 等^[42]以 D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(维生素 E)(tocopherol polyethylene glycol succinate,TPGS)为成孔剂,通过纳米沉淀法制备了多孔 PLGA 纳米系统,共同递送多西紫杉醇(DTX)与 TPGS 作用于 HeLa 细胞及体内移植瘤模型,细胞毒性分析和异种移植肿瘤模型显示负载 DTX/TPGS 的多孔 PLGA 纳米颗粒具有更明显抗肿瘤效果,且对 HeLa 细胞的抑制能力优于未掺入 TPGS 的 PLGA 纳米颗粒,在抑制多药耐药的同时加强了抗肿瘤作用。

安全性和效率是药物输送载体设计的基本标准。在过去的几十年中,PLGA 因其良好的生物可降解性和生物相容性得到快速发展并广泛应用于生物医学,迄今为止,已有部分纳米制剂上市。随着纳米颗粒介导的被动靶向和受体介导的主动靶向的协同效应,靶向配体改性纳米载体有望成为提高抗肿瘤效率和生物相容性潜在的临床应用的最佳候选。相信随着纳米医学的不断发展,基于 PLGA 纳米颗粒的靶向宫颈癌药物将为晚期、复发及转移耐药患者带来福音。

参考文献:

- [1] Wang N, Wang Z, Nie S, et al. Biodegradable polymeric micelles coencapsulating paclitaxel and honokiol: a strategy for breast cancer therapy in vitro and in vivo [J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 1499-1514.
- [2] Danhier F, Ansorena E, Silva JM, et al. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications [J]. *Journal of Controlled Release*, 2012, 161(2): 505-522.
- [3] Formaquer C, Dois-perez A, Caldero G, et al. PLGA nanoparticles prepared by nano-emulsion templating using low-energy methods as efficient nanocarriers for drug delivery across the blood-brain barrier [J]. *J Control Release*, 2015, 211: 134-143.
- [4] Byeon Y, Lee JW, Choi WS, et al. CD44-targeting PLGA nanoparticles incorporating paclitaxel and FAK siRNA overcome chemoresistance in epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(21): 6247-6256.
- [5] Wu M, Li J, Lin X, et al. Reduction/photo dual-responsive polymeric prodrug nanoparticles for programmed siRNA

- and doxorubicin delivery[J]. *Biomaterials Science*, 2018, 6(6):1457–1468.
- [6] Luo Y, Xu D, Gao X, et al. Nanoparticles conjugated with bacteria targeting tumors for precision imaging and therapy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(4):1147–1153.
- [7] Mir M, Ahmed N, Rehman AU. Recent applications of PLGA based nanostructures in drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 159:217–231.
- [8] Colzani B, Pandolfi L, Hoti A, et al. Investigation of anti-tumor activities of trastuzumab delivered by PLGA nanoparticles[J]. *Int J Nanomed*, 2018, (13):957–973.
- [9] Sharma A, McCarron P, Matchett K, et al. Anti-invasive and anti-proliferative effects of shRNA-loaded poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles following RAN silencing in MDA-MB231 breast cancer cells[J]. *Pharm Res*, 2018, 36(2):26.
- [10] Zeng HB, Li WL, Xu HZ. Optimization of preparation process of BSA-PLGA sustained release microspheres [J]. *Journal of Practical Medicine*, 2009, 25(15):2562–2565. [曾晗冰, 李万里, 徐华梓, 等. BSA-PLGA 缓释微球制备工艺的优化[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(15):2562–2565.]
- [11] Meena R, Kumar S, kumar R, et al. PLGA-CTAB curcumin nanoparticles; fabrication, characterization and molecular basis of anticancer activity in triple negative breast cancer cell lines(MDA-MB-231 cells)[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94:944–954.
- [12] Shi Y, Xue J, Jia L, et al. Surface-modified PLGA nanoparticles with chitosan for oral delivery of tolbutamide [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2018, 161:67–72.
- [13] Chen J, Li S, Shen Q. Folic acid and cell-penetrating peptide conjugated PLGA-PEG bifunctional nanoparticles for vincristine sulfate delivery[J]. *Eur J Pharmaceut Sci*, 2012, 47(2):430–443.
- [14] Wang Y, Dou L, He H, et al. Multifunctional nanoparticles as nanocarrier for vincristine sulfate delivery to overcome tumor multidrug resistance[J]. *Mol Pharmaceut*, 2014, 11(3):885–894.
- [15] Abou-El-Naga A, Mutawa G, El-Sherbiny IM, et al. Activation of polymeric nanoparticle intracellular targeting overcomes chemodrug resistance in human primary patient breast cancer cells[J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13:8153–8164.
- [16] Wu G, Wang Z, Bian X, et al. Folate-modified doxorubicin-loaded nanoparticles for tumor-targeted therapy [J]. *Pharmaceut Biol*, 2014, 52(8):978–982.
- [17] El-Gogary RI, Noelia R, Julie Tzu-Wen W, et al. Polyethylene glycol conjugated polymeric nanocapsules for targeted delivery of quercetin to folate-expressing cancer cells in vitro and in vivo[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(2):1384–1401.
- [18] Ji J, Zuo P, Wang YL. Enhanced antiproliferative effect of carboplatin in cervical cancer cells utilizing folate-grafted polymeric nanoparticles [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2015, 10(1):453.
- [19] Thulasidasan AKT, Retnakumari AP, Shankar M, et al. Folic acid conjugation improves the bioavailability and chemosensitizing efficacy of curcumin-encapsulated PLGA-PEG nanoparticles towards paclitaxel chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(64):107374–107389.
- [20] Topete A, Alatorre-Meda M, Villar-Alvarez EM, et al. Polymeric-gold nanohybrids for combined imaging and cancer therapy [J]. *Adv Healthcare Materials*, 2015, 3(8):1309–1325.
- [21] Wang H, Sheng W, Liao Z, et al. Folate-targeting magnetic core-shell nanocarriers for selective drug release and imaging[J]. *Int J Pharmaceut*, 2012, 430(1–2):342–349.
- [22] Ganesh S, Iyer AK, Morrissey DV, et al. Hyaluronic acid based self-assembling nanosystems for CD44 target mediated siRNA delivery to solid tumors[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(13):3489–3502.
- [23] Huang R, Rofstad EK. Cancer stem cells (CSCs), cervical CSCs and targeted therapies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21):35351–35367.
- [24] Wang K, Zeng J, Luo L, et al. Identification of a cancer stem cell-like side population in the HeLa human cervical carcinoma cell line[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(6):1673–1680.
- [25] Alam N, Koul M, Mintoo MJ, et al. Development and characterization of hyaluronic acid modified PLGA based nanoparticles for improved efficacy of cisplatin in solid tumor[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95:856–864.
- [26] Hu K, Zhou H, Liu Y, et al. Hyaluronic acid functional amphipathic and redox-responsive polymer particles for the co-delivery of doxorubicin and cyclophosphamide to eradicate breast cancer cells and cancer stem cells [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(18):8607–8618.
- [27] Zhong Y, Zhang J, Cheng R, et al. Reversibly crosslinked hyaluronic acid nanoparticles for active targeting and intelligent delivery of doxorubicin to drug resistant CD44+ human breast tumor xenografts[J]. *J Control Release*, 2015, 205:144–154.
- [28] Wu J, Zhang J, Deng C, et al. Robust, responsive, and targeted PLGA anticancer nanomedicines by combination of reductively cleavable surfactant and covalent hyaluronic

- acid coating[J]. *Acs Appl Mater Inter*, 2017, 9(4):3985–3994.
- [29] Scheinman RI, Ruchit T, Sam V, et al. Functionalized STAT1 siRNA nanoparticles regress rheumatoid arthritis in a mouse model[J]. *Nanomedicine*, 2011, 6(10):1669–1682.
- [30] Chu Y, Chen N, Yu H, et al. Topical ocular delivery to laser-induced choroidal neovascularization by dual internalizing RGD and TAT peptide-modified nanoparticles[J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12:1353–1368.
- [31] Chattopadhyay N, Mitra A, Frei E, et al. Human cervical tumor cell (SiHa) surface alphavbeta3 integrin receptor has associated matrix metalloproteinase(MMP-2) activity[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2001, 127(11):653–658.
- [32] Bi D, Lei Z, Yu R, et al. Surface modification of doxorubicin-loaded nanoparticles based on polydopamine with pH-sensitive property for tumor targeting therapy [J]. *Drug Delivery*, 2018, 25(1):564–575.
- [33] Sims LB, Curtis LT, Frieboes HB, et al. Enhanced uptake and transport of PLGA-modified nanoparticles in cervical cancer[J]. *J Nanobiotechnol*, 2016, 14(1):33.
- [34] Xiao L, Ma N, He H, et al. Development of a novel drug targeting delivery system for cervical cancer therapy [J]. *Nanotechnology*, 2019, 30:75604.
- [35] Karimi M, Ghasemi A, Sahandi ZP, et al. Smart micro/nanoparticles in stimulus-responsive drug/gene delivery systems[J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(5):1457–1501.
- [36] Helin X, Dan Y, Cuifang C, et al. Dual-responsive mPEG-PLGA-PGlu hybrid-core nanoparticles with a high drug loading to reverse the multidrug resistance of breast cancer: an in vitro and in vivo evaluation [J]. *Acta Biomaterialia*, 2015, 16(1):156–168.
- [37] Zhen L, Qiu L, Chen Q, et al. pH-sensitive nanoparticles of poly(l-histidine)-poly(lactide-co-glycolide)-tocopheryl polyethylene glycol succinate for anti-tumor drug delivery [J]. *Acta Biomaterialia*, 2015, 11(1):137–150.
- [38] Kim H, Sehgal D, Kucaba TA, et al. Acidic pH-responsive polymer nanoparticles as a TLR7/8 agonist delivery platform for cancer immunotherapy [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(44):20851–20862.
- [39] Moreira AF, Dias DR, Costa EC, et al. Thermo- and pH-responsive nano-in-micro particles for combinatorial drug delivery to cancer cells[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 104:42–51.
- [40] Zhang Y, Peng L, Chu J, et al. pH and redox dual-responsive copolymer micelles with surface charge reversal for co-delivery of all-trans-retinoic acid and paclitaxel for cancer combination chemotherapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13:6499–6515.
- [41] Chan L, Gao P, Zhou W, et al. Sequentially triggered delivery system of black phosphorus quantum dots with surface charge-switching ability for precise tumor radiosensitization[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(12):12401–12415.
- [42] Zhu H, Chen H, Zeng X, et al. Co-delivery of chemotherapeutic drugs with vitamin E TPGS by porous PLGA nanoparticles for enhanced chemotherapy against multidrug resistance[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(7):2391–2400.