

• 综述 •

脂质体药物递送系统在头颈肿瘤治疗中的 基础研究进展*

刘博¹ 涂雅琴¹ 吴楠¹ 肖红俊¹

[摘要] 头颈肿瘤是危害人类健康的重大疾病之一,靶向化疗是针对头颈肿瘤的一项重要治疗手段。但是,许多抗癌药物难以在肿瘤中达到有效浓度,并会对正常组织造成损害。因此,如何高效递送抗肿瘤药物、提升其治疗效果并降低其对全身和局部的不良反应,是靶向药物研究中亟需解决的问题。脂质体因其独特的特性,包括两亲性,生物相容性,生物降解性,低毒性等,而受到了广泛研究。本文概述了近年来脂质体药物递送系统在头颈肿瘤不同治疗方式中的应用现状及前景,以期头颈肿瘤的治疗提供更多可选方案。

[关键词] 脂质体;头颈肿瘤;药物递送系统;肿瘤治疗

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2025.01.019

[中图分类号] R739.91 **[文献标志码]** A

Research progress of liposome drug delivery system in the treatment of head and neck cancer

LIU Bo TU Yaqin WU Nan XIAO Hongjun

(Department of Otorhinolaryngology, Union Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: XIAO Hongjun, E-mail: xhjent_whxh@hust.edu.cn

Abstract Head and neck tumors are one of the major diseases that threaten human health. Targeted chemotherapy is an important treatment for head and neck tumors. However, many anti-cancer drugs are difficult to reach effective concentrations in tumors and can cause damage to normal tissues. Therefore, the efficient delivery of anti-tumor drugs, improvement of their therapeutic effects, and reduction of their adverse effects on the whole body and locally are urgent issues in targeted drug research. Liposomes have been widely studied due to their unique characteristics, including amphiphilicity, biocompatibility, biodegradability, and low toxicity. This article outlines the current applications and prospects of liposome drug delivery systems in different treatment modalities for head and neck tumors in recent years, aiming to provide more options for the treatment of head and neck tumors.

Key words liposomes; head and neck cancer; drug delivery systems; cancer treatment

头颈肿瘤(head and neck cancer)是临床上一组主要发生于口腔、鼻腔、咽、喉、鼻窦、唾液腺等部位的恶性肿瘤,仅2020年在全球就有约93.2万新发病例和46.7万新增死亡病例,对人类健康有着极大危害^[1-2]。目前,头颈肿瘤治疗方式以手术治疗、放射治疗和铂类为中心的化学药物治疗为主,此外还有光热及光动力治疗、基因治疗、免疫治疗等治疗手段在持续研究中^[3-4]。手术治疗是早期癌症患者的标准治疗途径,但往往不能完全清除肿

瘤,且术后依然存在复发、转移等风险。药物治疗虽然能产生有效的控制效果,却存在一些不足,例如:药物靶向性差、生物利用率低等^[5]。因此,迫切需要开发出新的治疗方案,以改善头颈肿瘤的治疗效果并降低副作用。

脂质体(liposomes)作为一种能够同时装载脂溶性和水溶性药物的两亲性纳米颗粒载体,在1965年由英国科学家Bangham发现并成功制备后,受到了人们的广泛关注^[6]。在过去的几十年里,脂质体因其低毒性,对药物或活性基团的保护性以及高生物相容性等优势,已成为药物递送系统中最流行的载体之一。目前已开发出多种脂质体药物,以实现向肿瘤组织选择性递送,提高疗效及

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82071057)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉科(武汉,430022)

通信作者:肖红俊, E-mail: xhjent_whxh@hust.edu.cn

降低药物副作用^[7]。因此,本文通过对相关文献进行综述,探讨脂质体载药系统在头颈肿瘤治疗中的应用现状及发展前景。

1 脂质体

1.1 脂质体的结构

脂质体是经人工组装而成的球形微小囊泡,可以由天然磷脂和胆固醇制备得来,直径通常在 25~2 500 nm 范围内。磷脂具有亲水性头部和疏水性尾部,由于其尾部的疏水作用,在水性环境中会自发形成以水相为内核的封闭双层膜结构^[8](图 1)。脂质体的双相结构特征,使其能够成为亲水性及亲脂性药物的载体,在药物递送领域受到深入研究。

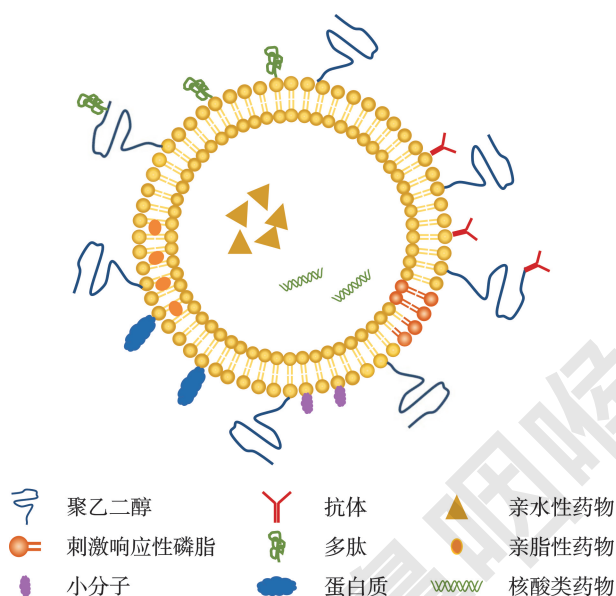


图 1 各种功能脂质体示意图

1.2 脂质体药物的靶向性

脂质体药物主要通过被动靶向和主动靶向来靶向肿瘤组织(图 2)。被动靶向作用是通过增强渗透与滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR effect)实现的。肿瘤组织新生血管的形态和结构异常且缺乏淋巴引流,使得脂质体药物在进入体循环后透过肿瘤血管内皮间隙进入肿瘤组织,又难以经淋巴管回流,从而在肿瘤组织中浓集^[9]。但是,脂质体在体内会被网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)捕获并从体循环中清除,聚集在肝脏、脾脏等具有 RES 的器官组织中,使得在血液中的药物浓度降低。使用亲水性惰性聚合物分子例如聚乙二醇等对脂质体表面进行修饰,可有效防止脂质体药物在体内被 RES 清除,延长其体循环半衰期,提高药物作用效果,这些经修饰的脂质体被称为长循环脂质体或隐形脂质体^[10]。

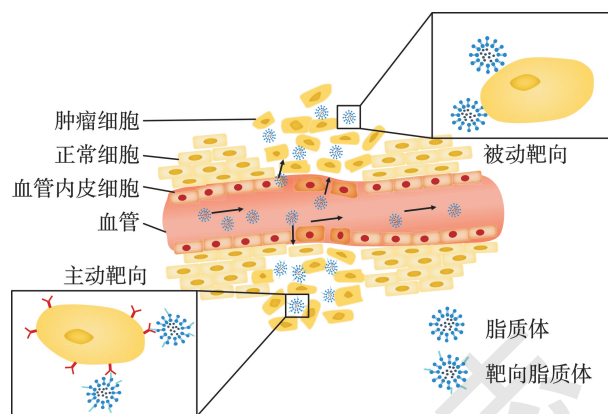


图 2 脂质体在肿瘤组织中被被动靶向和主动靶向示意图

脂质体药物的主动靶向作用是通过对其脂质体表面进行修饰,使其能与目标细胞或组织表面的受体特异性结合来实现^[11]。肿瘤与正常组织在基因表达水平上存在诸多差异。肿瘤组织的细胞表面具有一系列特异性表达或过度表达的受体,例如叶酸受体、转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等,这些受体与肿瘤的增殖、新生血管生成、侵袭及转移等密切相关^[8,12]。根据这些特点,设计出能与肿瘤组织中过表达受体相结合的高效靶标,例如抗体^[13-14],多糖、叶酸^[15]、蛋白质、多肽^[16]等,将这些特异性靶标附着在脂质体上,组装出靶向肿瘤组织的活性纳米载体具有现实意义。

2 载药脂质体在头颈肿瘤治疗中的研究及应用

2.1 脂质体在头颈肿瘤化疗中的应用

在头颈部肿瘤的治疗方案中,传统的化学药物治疗有助于抑制肿瘤生长及减少肿瘤远处转移。常用的化疗药物有顺铂、紫杉醇、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤等,但是这些药物存在诸多问题,如:体内有效利用率低、生物相容性差、对正常组织产生毒性等^[3]。现有研究将脂质体载药系统与化疗药物结合起来制备新型纳米药物,一部分已投入临床应用,一部分正处在研发或临床试验阶段。诸多实验显示,用脂质体作为化疗药物递送载体,能够更好地实现肿瘤靶向性,提高药物的生物利用度,还可以实现多种类型药物之间的协同作用,在头颈肿瘤治疗方面有明显优势(表 1)。

2.2 脂质体在头颈肿瘤光疗中的应用

肿瘤的光疗主要包括光热治疗和光动力治疗,脂质体在提高疗效和减少治疗副作用上具有巨大优势,至今已开发出许多基于脂质体系统的光疗药物。

光热治疗(photothermal therapy, PTT)是利用 PTT 制剂将特定波长的光转化为热,提高肿瘤局部温度,有效杀伤肿瘤细胞的一种技术。局部高温单独或联合手术、放疗和化疗等手段,能有效治

疗头颈部肿瘤。PTT 制剂与脂质体结合构建出的新型纳米药物,在利用光杀伤作用的同时,保证了药物的输送和分布,有广阔的应用前景^[18]。Chu 等^[19]从天然黑芝麻中提取出黑芝麻黑色素(black sesame melanin,BSM),这种 BSM 可高效吸收近红外范围内的光并迅速将其转化为热能。由此制作出的脂质体-BSM 纳米复合材料,在 808 nm 的近红外光照射下,造成大量肿瘤细胞凋亡坏死,显示出明显的肿瘤破坏效应,而对正常组织影响较小。此外,Muhanna 等^[20]构建的卟啉体脂质体不

仅通过光热作用准确彻底杀伤肿瘤组织,还利用卟啉体的荧光效应实现了对肿瘤组织的特异性成像。通过调整各种光参数如波长、强度、曝光持续时间和光束直径等,可达到脂质体释放有效载荷所需要的条件从而精确释放药物^[21]。这些研究显示 PTT 制剂与脂质体结合应用的优势,在保证治疗效果的同时弥补了单纯 PTT 制剂的缺陷。除直接构建荷载 PTT 制剂的脂质体药物之外,还可同时搭载化疗药物、基因治疗药物等,加强对头颈肿瘤的治疗效果。

表 1 脂质体在头颈肿瘤化疗中应用

有效药物	实验类型	肿瘤类型	应用效果
阿霉素(doxorubicin,DOX)、 长春瑞滨(vinorelbine,VRL)	体内实验、体外实验	人咽鳞状细胞癌 FaDu 细胞、 人口腔上皮癌 Ca9-22 细胞	细胞杀伤更强;小鼠肿瘤缩小 更快且全身毒性更低 ^[13]
紫杉醇(paclitaxel,PTX)	体外实验	人喉癌 Hep-2 细胞	特异性靶向肿瘤细胞,抑制细胞 增殖 ^[14]
熊果酸(ursolic acid,UA)	体内实验、体外实验	人口腔表皮样癌 KB 细胞	抑制肿瘤生长;药效学研究中 抗肿瘤优势更明显 ^[15]
姜黄素(curcumin,CUR)	体内实验、体外实验	人鼻咽癌 5-8F 细胞	抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞 凋亡;抑制异种移植模型中肿 瘤生长并减少远处转移 ^[16]
白藜芦醇(resveratrol,RESV)、 阿霉素(doxorubicin,DOX)	体外实验	人咽鳞状细胞癌 NT8e 细胞	2 种药物具有协同作用,诱导 细胞凋亡,抑制细胞增殖 ^[17]

光动力治疗(photodynamic therapy,PDT)是在特定波长光线照射下将光敏剂转为激发态,产生活性氧分子和单线态氧,通过直接产生细胞毒性,损伤肿瘤相关血管,诱导机体发生免疫反应等方式对肿瘤组织进行破坏^[22-23]。Young 等^[24]研究发现,单纯铝酞菁以及脂质体包裹的铝酞菁在黑暗中不能产生细胞毒性,而在 690 nm 光照条件下会对口腔癌 HSC-3 细胞系产生光毒性,且脂质体包裹的铝酞菁的光毒性更强于游离铝酞菁。使用脂质体作为光动力治疗递送载体,可以解决各种类型光敏剂水溶性差的问题、提高光敏效率、降低对皮肤和肿瘤周边组织产生的副作用,保证药物效果。

PTT 联合 PDT 已成为一种理想的肿瘤治疗方法,特别适用于浅表性头颈肿瘤例如鼻咽癌的治疗^[25]。单纯的光热治疗或光动力治疗存在许多问题,例如:不易精准控制、靶向性差等^[26]。近年来脂质体药物的发展逐渐解除了这些难题。脂质体作为两性亲性药物递送载体,既能提高药物对肿瘤组织的选择性又可同时递送多种药物实现协同治疗,是联合 PTT 与 PDT 提升抗肿瘤效果的极佳选择^[27]。以吲哚菁绿(indocyanine green,ICG)为代表的染料具有近红外光激发和发射荧光、产生光热效应等独特特征,在肿瘤成像和治疗中拥有巨大潜力。Wu 等^[25]成功构建了一种新型响应肿瘤微

环境(tumor microenvironment,TME)的脂质体纳米颗粒,它以 ZnO_2 为水性核心,同时在脂质体外层包被 ICG。在 808 nm NIR 光照射下,脂质体外层的 ICG 获得足够能量,提高局部温度并释放出 ZnO_2 。 ZnO_2 在偏酸性的肿瘤微环境中释放出 O_2 ,并被 ICG 进一步利用,从而持续产生单线态氧,提高 PDT 的功效。实验巧妙地以脂质体为载体,同时实现 PTT 和 PDT,且几乎不产生体内毒性,达到了出色的抗肿瘤效果。Wu 等^[28]使用脂质体包封被环肽 iRGD 修饰的 ICG 构建出新型药物,使其在喉癌组织中高效积聚,通过光热和光动力作用提高疗效。光热与光动力治疗借助脂质体载体的联合应用为头颈肿瘤的治疗提供了一种新思路,可行性较强。

2.3 脂质体在头颈肿瘤放射治疗中的应用

放射治疗(radiation therapy)在各个阶段的头颈肿瘤治疗方案中均有重要地位,是一项重要的治疗手段^[29]。然而,在接受头颈部放射治疗的患者中,副作用的发生率很高^[30]。Sadeghi 等^[31]制备出负载有放射增敏剂哌莫硝唑(pimonidazole,PMZ)的温度敏感脂质体。这种脂质体药物在局限于肿瘤的刺激下释放出 PMZ,提高放疗的疗效,同时降低全身毒性。放射性增敏剂与脂质体相结合制备出的纳米药物,具有降低治疗所需放射剂量的作

用,并能靶向递送到肿瘤组织,避免药物在局部和远处的正常组织中沉积,值得在今后开展进一步研究。

放射性核素治疗(radionuclide therapy, RNT)是使用可以发出短程辐射的放射性同位素,通过在特定靶标达到高辐射剂量来选择性地杀死肿瘤细胞^[32]。将治疗剂包封在脂质体中,通过血管内给药或局部给药均体现出更好的药代动力学、更准确的肿瘤定位、更轻微的副作用^[33]。Lin 等^[34]研究了包载放射性核素¹⁸⁸ 铈的脂质体在原位异种移植肿瘤模型上的疗效,结果显示,聚乙二醇化¹⁸⁸ 铈脂质体可以在全身循环后积聚在肿瘤部位,并抑制体内肿瘤生长。由于头颈部解剖结构的复杂型,很多头颈肿瘤患者的肿瘤难以被完全切除,导致手术切缘呈阳性,造成不良预后。各项研究表明,放射性核素脂质体药物单独或与其他治疗手段如手术、放疗、化疗等联合均可有效地治疗头颈肿瘤。

2.4 脂质体在头颈肿瘤基因治疗中的应用

基因治疗(gene therapy)是将外源基因序列导入靶细胞,纠正或补偿因基因缺陷或异常引起的疾病,以达到治疗目的。递送的治疗性核酸主要包括微 RNA(microRNA, miRNA),短发夹 RNA(short hairpin RNA, shRNA),反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, AONS)和小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)等^[35]。使用脂质体作为递送载体,具有降低机体免疫反应的优势,还可以进行灵活的设计,获得较大的载荷量并实现靶向处理。

Weecharangsan 等^[36]使用人血清白蛋白(human serum albumin, HAS)包被的脂质体将 Bcl-2 AONS 输送到人口腔表皮样癌细胞中,结果显示此复合物有效抑制肿瘤细胞生长,并显著提高肿瘤细胞对化疗药物阿霉素的敏感性,提示 HAS 包被的脂质体是 AODN 的有效递送载体,具有潜在的治疗应用价值。Yan 等^[37]使用阳离子脂质体将含有诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的 shRNA 转染到舌鳞癌 Tca8113 细胞中,成功沉默 iNOS 基因表达并降低了 Tca8113 细胞中的血管内皮生长因子表达水平,影响肿瘤血管生成。基因治疗与脂质体的结合,有效提高基因治疗的成功率,但要获得更高的基因转染效率,还需深入研究。

2.5 脂质体在头颈肿瘤免疫治疗中的应用

肿瘤免疫治疗是通过重新启动并维持免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤,促进有效的抗肿瘤免疫应答,来控制与清除肿瘤的一种治疗方法^[38]。纳米颗粒药物针对不同的作用对象有多种作用途径以影响抗肿瘤的免疫反应。这些药物在针对肿瘤细胞时,通常会诱导免疫原性细胞死亡,进而促

进 CD8⁺ T 细胞的产生来杀伤肿瘤细胞;针对肿瘤免疫微环境时,沉默免疫抑制细胞或减少免疫抑制分子的表达来增强肿瘤免疫治疗效果;针对外周免疫系统时,通过增强继发性淋巴器官中的抗原递呈和细胞毒性 T 细胞的产生,促进抗肿瘤免疫^[39]。Chen 等^[40]使用脂质体转染法将 Cbl-b-siRNA 重组序列转染到 H9 T 淋巴细胞,通过将 T 细胞的 Cbl-b 基因沉默、加强 T 淋巴细胞激活及分泌细胞因子 IL-2、INF- γ 等,有效增强 H9 T 淋巴细胞对人喉鳞癌细胞株 Hep-2 的体外免疫杀伤作用。目前脂质体在其他疾病的免疫治疗中已有广泛研究,在头颈肿瘤的免疫治疗方面应用尚不完备,但已表现出优良的靶向性和显著的治疗效果,有望为肿瘤的治疗提供新的途径。

2.6 脂质体在改善头颈肿瘤治疗后并发症中的应用

针对头颈肿瘤的治疗中,经常伴随对正常组织器官的损伤,引起嗅觉障碍、味觉障碍、听力损失等不良反应,影响患者的生活质量,因此,常需要使用药物来治疗或减轻头颈肿瘤治疗后的并发症。Heiser 等^[41]评估了局部应用脂质体在治疗头颈癌患者并发症中的效果,对已完成头颈癌治疗且表现有嗅觉障碍、味觉障碍、口干症的患者使用脂质体喷雾剂进行治疗,结果显示脂质体喷雾剂的使用明显改善了患者的嗅觉和味觉,并显著减少了口干症和干燥性鼻炎。Curcio 等^[42]借助脂质体搭载巯基抗氧化剂硫辛酸递送到小鼠耳蜗毛细胞 HEI-OC1 细胞中,降低顺铂对细胞的毒性,降低治疗药物对听力的损害作用。脂质体有两亲性和良好的生物相容性,是一种理想的药物递送载体,与不同种类药物结合可以改善各种治疗导致的并发症,有助于患者的全面康复,但是在具体的临床应用中还需要更广泛的探索^[43]。

2.7 脂质体药物递送系统的挑战

脂质体在头颈肿瘤治疗应用中的基础研究已经取得诸多进展,然而目前成功上市的脂质体药物制剂仍然很少,脂质体在向临床应用转化过程中仍面临各种挑战^[7]。脂质体药物的稳定性决定了其在制备、储存和代谢过程中载药量、通透性和药物释放速率的变化,影响其治疗效果。然而脂质体膜是一种动态磷脂膜,其磷脂不断发生跨膜运动,从而导致脂质体物理形态结构的不稳定。此外,磷脂的水解也会导致脂质体化学性质的不稳定。为此研究人员探索各种方法来提高脂质体的稳定性,例如改变脂质体的组成和制备工艺、使用表面修饰技术、添加稳定剂等^[44]。此外,由于其生产工艺复杂,脂质体药物的生产成本较高,且不同批次之间的质量可能存在差异。对此,需要优化脂质体药物的配方和制备工艺,加强多批次生产的适用性研究

并建立严格的质量控制体系,提高脂质体纳米药物的生产效率并保证其表征和质量稳定,从而更好地满足临床需求^[45]。

3 总结与展望

本文综述了目前脂质体纳米递送系统在头颈肿瘤药物治疗中的应用现状。脂质体与化疗药物、光敏感制剂、基因治疗药物和免疫治疗药物的联合构建,极大改善了抗癌药物的理化特性,比起单纯药物有着更好的安全性和治疗效果。通过药物的联合作用,充分利用脂质体两亲性的特点,搭建多药物共递送平台,融合肿瘤靶向性,是很有潜力的药物设计策略。近年来智能刺激响应型脂质体同样取得了诸多进展,拓宽了脂质体药物递送系统在头颈肿瘤治疗中的应用。这类脂质体药物利用肿瘤微环境的特殊条件或外界的定向刺激对脂质体结构进行改造,使脂质体包载的药物在特定部位释放并发挥作用^[46]。未来可以对刺激响应型脂质体进行更多研究,提供更多药物设计方案。虽然脂质体药物递送系统可以做到对多种类型药物的精准递送,但是目前针对头颈肿瘤的脂质体药物临床应用仍然不多,多数研究尚停留在实验阶段,鲜少进入临床研究,这可能与脂质体药物的工业化生产难度高^[45]、药物释放尚不够精确稳定^[47]等因素有关。未来,基于脂质体的药物递送系统研究仍很有前途,在临床上的广泛应用还有很长的路要走。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chow LQM. Head and neck cancer[J]. N Engl J Med, 2020,382(1):60-72.
- [2] 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.
- [3] Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, et al. NCCN guidelines® insights: head and neck cancers, version 1. 2022[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(3): 224-234.
- [4] 黄志刚, 文卫平, 毛薇, 等. 头颈肿瘤的综合治疗策略 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(9): 673-690.
- [5] Kumar S, Noronha V, Patil V, et al. Advances in pharmacotherapy for head and neck cancer [J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(15): 2007-2018.
- [6] Guimarães D, Cavaco-Paulo A, Nogueira E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications[J]. Int J Pharm, 2021, 601: 120571.
- [7] Wang SL, Chen YY, Guo JC, et al. Liposomes for tumor targeted therapy: a review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2643.
- [8] Pande S. Liposomes for drug delivery: review of vesicular composition, factors affecting drug release and drug loading in liposomes [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2023, 51(1): 428-440.
- [9] Paramshetti S, Angolkar M, Talath S, et al. Unraveling the *in vivo* dynamics of liposomes: insights into biodistribution and cellular membrane interactions [J]. Life Sci, 2024, 346: 122616.
- [10] Sivadasan D, Sultan MH, Madkhali OA, et al. Stealth liposomes (PEGylated) containing an anticancer drug camptothecin: *in vitro* characterization and *in vivo* pharmacokinetic and tissue distribution study [J]. Molecules, 2022, 27(3): 1086.
- [11] Fulton MD, Najahi-Missaoui W. Liposomes in cancer therapy: how did we start and where are we now [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6615.
- [12] 黎权明, 钟颖, 翁欢欢, 等. 穿膜肽修饰的载顺铂磁性纳米复合物的制备及其对鼻咽癌的体外效应 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(13): 963-968.
- [13] Wang YP, Liu IJ, Chung MJ, et al. Novel anti-EGFR scFv human antibody-conjugated immunoliposomes enhance chemotherapeutic efficacy in squamous cell carcinoma of head and neck [J]. Oral Oncol, 2020, 106: 104689.
- [14] Zhou L, Luo WL. Vascular endothelial growth factor-targeted paclitaxel-loaded liposome microbubbles and inhibition of human epidermoid-2 cell proliferation [J]. Head Neck, 2017, 39(4): 656-661.
- [15] Yang G, Yang T, Zhang WD, et al. In vitro and in vivo antitumor effects of folate-targeted ursolic acid stealth liposome [J]. J Agric Food Chem, 2014, 62(10): 2207-2215.
- [16] Luo HM, Lu LS, Liu N, et al. Curcumin loaded sub-30 nm targeting therapeutic lipid nanoparticles for synergistically blocking nasopharyngeal cancer growth and metastasis [J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 224.
- [17] Mohan A, Narayanan S, Balasubramanian G, et al. Dual drug loaded nanoliposomal chemotherapy: a promising strategy for treatment of head and neck squamous cell carcinoma [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016, 99: 73-83.
- [18] Niu Q, Sun QN, Bai RS, et al. Progress of nanomaterials-based photothermal therapy for oral squamous cell carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10428.
- [19] Chu MQ, Hai WX, Zhang ZY, et al. Melanin nanoparticles derived from a homology of medicine and food for sentinel lymph node mapping and photothermal in vivo cancer therapy [J]. Biomaterials, 2016, 91: 182-199.
- [20] Muhanna N, Jin CS, Huynh E, et al. Phototheranostic porphyrin nanoparticles enable visualization and targeted treatment of head and neck cancer in clinically relevant models [J]. Theranostics, 2015, 5(12): 1428-1443.
- [21] Salkho NM, Awad NS, Pitt WG, et al. Photo-induced

- drug release from polymeric micelles and liposomes: phototriggering mechanisms in drug delivery systems [J]. *Polymers*, 2022, 14(7): 1286.
- [22] Mosaddad SA, Mahootchi P, Rastegar Z, et al. Photodynamic therapy in oral cancer: a narrative review [J]. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2023, 41(6): 248-264.
- [23] Jia JD, Wu X, Long GW, et al. Revolutionizing cancer treatment: nanotechnology-enabled photodynamic therapy and immunotherapy with advanced photosensitizers [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1219785.
- [24] Young J, Yee M, Kim H, et al. Phototoxicity of liposomal Zn- and Al-phthalocyanine against cervical and oral squamous cell carcinoma cells *in vitro* [J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2016, 22: 156-164.
- [25] Wu N, Tu YQ, Fan GR, et al. Enhanced photodynamic therapy/photothermal therapy for nasopharyngeal carcinoma *via* a tumour microenvironment-responsive self-oxygenated drug delivery system [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(2): 253-267.
- [26] Kong CQ, Chen XC. Combined photodynamic and photothermal therapy and immunotherapy for cancer treatment: a review [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 6427-6446.
- [27] Liu Y, Tian J, Fu YL, et al. Near-infrared light-triggered nanobomb for *in situ* on-demand maximization of photothermal/photodynamic efficacy for cancer therapy [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(3): 700-711.
- [28] Wu D, Zhao Z, Wang N, et al. Fluorescence imaging-guided multifunctional liposomes for tumor-specific phototherapy for laryngeal carcinoma [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(12): 3443-3453.
- [29] Zhang S, Zeng N, Yang JP, et al. Advancements of radiotherapy for recurrent head and neck cancer in modern era [J]. *Radiat Oncol*, 2023, 18(1): 166.
- [30] García-Anaya MJ, Segado-Guillot S, Cabrera-Rodríguez J, et al. Dose and volume de-escalation of radiotherapy in head and neck cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 186: 103994.
- [31] Sadeghi N, Kok RJ, Bos C, et al. Hyperthermia-triggered release of hypoxic cell radiosensitizers from temperature-sensitive liposomes improves radiotherapy efficacy *in vitro* [J]. *Nanotechnology*, 2019, 30(26): 264001.
- [32] Artigas C, Mileva M, Flamen P, et al. Targeted radionuclide therapy: an emerging field in solid tumours [J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(5): 493-499.
- [33] Poletto G, Cecchin D, Bartoletti P, et al. Radionuclide delivery strategies in tumor treatment: a systematic review [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(8): 3267-3282.
- [34] Lin LT, Chang CY, Chang CH, et al. Involvement of let-7 microRNA for the therapeutic effects of Rhenium-188-embedded liposomal nanoparticles on orthotopic human head and neck cancer model [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 65782-65796.
- [35] Jiang YH, Fan MZ, Yang ZX, et al. Recent advances in nanotechnology approaches for non-viral gene therapy [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(24): 6862-6892.
- [36] Weecharangsan W, Lee RJ. Growth inhibition and chemosensitization of human carcinoma cells by human serum albumin-coated liposomal antisense oligodeoxyribonucleotide against bcl-2 [J]. *Drug Deliv*, 2012, 19(6): 292-297.
- [37] Yan L, Chen WL, Zeng SG, et al. Inhibition of VEGF expression in tongue squamous cancer cells *via* RNA interference silencing of iNOS gene [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 38(4): 369-373.
- [38] Fasano M, Corte CMD, Liello RD, et al. Immunotherapy for head and neck cancer: present and future [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 174: 103679.
- [39] Shi Y, Lammers T. Combining nanomedicine and immunotherapy [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(6): 1543-1554.
- [40] Chen SM, Li ZQ, Zhou LM, et al. *Cbl-b* gene silencing enhances H9 T lymphocyte-mediated killing of human laryngeal squamous cancer Hep-2 cells [J]. *J South Med Univ*, 2019, 39(5): 554-560.
- [41] Heiser C, Hofauer B, Scherer E, et al. Liposomal treatment of xerostomia, odor, and taste abnormalities in patients with head and neck cancer [J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1): E1232-E1237.
- [42] Curcio M, Cirillo G, Amato R, et al. Encapsulation of alpha-lipoic acid in functional hybrid liposomes: promising tool for the reduction of cisplatin-induced ototoxicity [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(4): 394.
- [43] 陈耀恒, 张宏征. 纳米载体用于内耳靶向递送的研究进展 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024, 38(4): 348-353.
- [44] Sainaga Jyothi VGS, Bulusu R, Venkata Krishna Rao B, et al. Stability characterization for pharmaceutical liposome product development with focus on regulatory considerations: an update [J]. *Int J Pharm*, 2022, 624: 122022.
- [45] Shah S, Dhawan V, Holm R, et al. Liposomes: Advancements and innovation in the manufacturing process [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 154-155: 102-122.
- [46] Lo YL, Chang CH, Wang CS, et al. PEG-coated nanoparticles detachable in acidic microenvironments for the tumor-directed delivery of chemo- and gene therapies for head and neck cancer [J]. *Theranostics*, 2020, 10(15): 6695-6714.
- [47] Liang JG, Yang BN, Zhou XD, et al. Stimuli-responsive drug delivery systems for head and neck cancer therapy [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 272-284.

(收稿日期: 2024-03-21)