



## 活性氧自由基响应型脂质体在抗肿瘤研究中的应用进展

高习清, 卢光照, 鲁莹, 邹豪

### Application progress of ROS-responsive liposomes in anti-tumor research

GAO Xiqing, LU Guangzhao, LU Ying, ZOU Hao

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202105086>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 二氢卟吩<sub>p6</sub>醚类光敏剂的合成及光动力抗癌活性研究

Design, synthesis and antitumor activities of chlorin <sub>p6</sub> ether derivatives as photosensitizer for photodynamic therapy

药学实践杂志. 2020, 38(1): 52-56 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.201907017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.201907017)

#### 双氢青蒿素抗癌药理作用机制的研究进展

Research progress on anti-tumor mechanisms of dihydroartemisinin

药学实践杂志. 2019, 37(3): 206-211,278 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.003)

#### 去甲斑蝥素新型制剂研究进展

Research progress in new formulations of norcantharidin

药学实践杂志. 2021, 39(1): 1-3, 8 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202004038](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202004038)

#### 长链非编码RNA人母系表达基因3在肿瘤发生中作用的研究进展

Research progress of lncRNA MEG3 in tumorigenesis

药学实践杂志. 2019, 37(5): 390-393,421 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.002)

#### 二氢卟吩<sub>p6</sub>-13,15-环酰亚胺类光敏剂的设计合成

Design and synthesis of photosensitizer,13,15-cycloimides chlorin <sub>p6</sub>

药学实践杂志. 2017, 35(1): 26-30,35 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.007)

#### 靶向肿瘤微环境的紫杉醇前药研究进展

Research progress on tumor-targeting paclitaxel prodrugs

药学实践杂志. 2018, 36(1): 1-8 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.001)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

## · 综述 ·

## 活性氧自由基响应型脂质体在抗肿瘤研究中的应用进展

高习清, 卢光照, 鲁莹, 邹豪 (海军军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

[摘要] 活性氧自由基响应型脂质体是基于肿瘤微环境中活性氧自由基(ROS)高水平表达的特点而制备, 可使包载药物在肿瘤部位精准释放。在外加光敏剂后, 能进一步增强脂质体中药物的可控性。

[关键词] 活性氧自由基; 脂质体; 肿瘤; 光敏剂

[文章编号] 2097-2024(2023)01-0014-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202105086

## Application progress of ROS-responsive liposomes in anti-tumor research

GAO Xiqing, LU Guangzhao, LU Ying, ZOU Hao (Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Reactive oxygen species(ROS) responsive liposomes are prepared based on the high level of ROS expression in the tumor microenvironment, enabling precise drug delivery to the tumor site. With the addition of photosensitizer, the controllability of drugs in liposomes can be further enhanced.

[Key words] reactive oxygen species; liposomes; tumor; photosensitizer

脂质体是包封药物纳米载体的理想选择<sup>[1]</sup>, 它可以提高被包载物质溶解度, 增强物质的稳定性, 减少外周不良反应发生, 且自身无毒。在肿瘤疾病治疗中, 依赖高渗透长滞留(EPR)效应的假设, 基于病变区域的组织结构、生理功能和正常组织间的差异, 脂质体可使药物输送至肿瘤组织富集, 更好地发挥治疗作用<sup>[2]</sup>。但是, 基于EPR效应的纳米制剂在实体瘤内转运的靶向效率仍面临很多质疑<sup>[3]</sup>, 所有纳米颗粒(包括脂质体在内)仅有0.7%(中位数)的注射剂量被递送至实体瘤, 面临脱颗粒困难、药物释放缓慢等问题<sup>[4]</sup>。因此在脂质体载体的研究中, 针对内源性刺激因素pH<sup>[5]</sup>、氧化还原反应<sup>[6]</sup>和酶等<sup>[7]</sup>, 外源性刺激因素温度变化<sup>[8]</sup>、磁场<sup>[9]</sup>、光等<sup>[10]</sup>, 研究者开发出基于刺激响应以及具有主动运输功能的靶向脂质体, 以期在目标部位高效、可控地释放运载药物, 提高脂质体的靶向性并增强细胞毒性<sup>[11]</sup>。

## 1 活性氧自由基在肿瘤微环境中的作用

活性氧自由基(ROS)包括自由基、离子或分子, 因在它们的最外层电子中具有单个未配对的电

子, 所以ROS具有很高的反应活性<sup>[12]</sup>。ROS的形式有: ①游离氧自由基: 超氧化物( $O_2^{\cdot-}$ ), 羟基自由基( $\cdot OH$ ), 一氧化氮( $NO\cdot$ ), 有机自由基( $R\cdot$ ), 过氧自由基( $ROO\cdot$ ), 烷氧基自由基( $RO\cdot$ ), 噻吩基自由基( $RS\cdot$ ), 磺酰基( $ROS\cdot$ ), 巯基过氧自由基( $RSSO\cdot$ )和二硫化物( $RSSR$ ); ②非自由基ROS: 过氧化氢( $H_2O_2$ ), 单态氧( $^1O_2$ ), 臭氧/三氧( $O_3$ ), 有机氢过氧化物( $ROOH$ ), 次氯酸盐( $HOCl$ )等。内源性ROS主要来自于线粒体有氧呼吸中的电子传递链和黄嘌呤氧化酶、脂氧合酶、细胞色素P450、NADP氧化酶等<sup>[13]</sup>。

一方面, ROS通过直接与蛋白质、转录因子和基因反应并修饰其结构来调节其功能, 从而调节许多信号转导途径。同时ROS还参与信号细胞的生长和分化, 调节酶(如核糖核苷酸还原酶)的活性, 通过刺激细胞因子的产生来介导炎症反应, 并消除病原体和异物。另一方面, ROS与生物分子(包括DNA, 蛋白质和脂质)具有高度反应性, 可能导致这些生物分子的氧化修饰并改变功能。ROS水平的轻度升高可能会导致细胞瞬时改变, 而细胞中ROS的严重升高则可能导致不可逆的氧化损伤, 从而导致细胞死亡<sup>[7]</sup>。ROS具有广泛的致病作用, 癌症、心血管疾病和神经系统疾病均显示出ROS参与的有力证据<sup>[14]</sup>。针对肿瘤的化疗、放疗大多是通过促进ROS的产生及聚集, 进而对肿瘤

[基金项目] 国家自然科学基金(81773278)

[作者简介] 高习清, 硕士研究生, Email: gxq1987@163.com

[通信作者] 邹豪, 副教授, 研究方向: 创新药物制剂研究, Email: haozou@smmu.edu.cn

细胞产生杀伤作用<sup>[15]</sup>。而肿瘤组织为了规避过度氧化应激对自身造成伤害,会“战略性”地调整多种抗氧化酶并广泛利用代谢途径提供的抗氧化分子(如 GSH 和 NADPH)来中和并清除 ROS<sup>[16]</sup>。

## 2 ROS 响应型脂质体

有研究显示,癌细胞的 ROS 浓度 (100  $\mu\text{mol/L}$ ) 大约比正常细胞 (20  $\text{nmol/L}$ ) 高 2 个数量级<sup>[17]</sup>。ROS 响应型脂质体是基于 ROS 在肿瘤微环境中高表达的特点而制备。研究者通过化学合成方法在磷脂上键合硫醚<sup>[19]</sup>、硼酸酯类<sup>[20]</sup>、二茂铁<sup>[21]</sup>等特殊结构对磷脂进行修饰,当制备的脂质体到达肿瘤部位后,在 ROS 的氧化作用下其脂质膜结构发生变化,实现包载药物的释放。此外,也可在脂质体处方中直接加入适量含不饱和碳碳键的磷脂<sup>[10, 24-25]</sup>,如 L- $\alpha$ -卵磷脂 (Egg PC)、1,2-二-(9Z-十八烯酰基)-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (DOPC)、1,2-二亚油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (18:2 (Cis) PC) 等,不饱和碳碳键可与 ROS 发生反应引发脂质膜结构的改变,达到释放药物的目的。

## 3 磷脂结构的修饰

与其他 ROS 响应型化学结构相比,硫醚显得最简单有效,且具有更高的应用潜力。在 ROS 氧化作用下,硫醚结构将转变成亚砷和其他砷类<sup>[18]</sup>。Du 等<sup>[19]</sup>通过化学合成方法开发出新型的硫醚磷脂酰胆碱 (S-Pcs),再与 DSPE-PEG<sub>2000</sub> 和胆固醇混合,制备出 ROS 响应型隐形脂质体 (S-LPs)。采用硫酸铵梯度法将模型药物阿霉素 (DOX) 包入脂质体,得到载药脂质体 (DOX/S-LPs)。在考察 ROS 敏感性和 DOX 响应释放时,S-LPs 表现出很好的 ROS 敏感性反应。当 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 浓度在 1 ~ 10  $\text{mmol/L}$  范围内,包封 DOX 能够得到有效释放。在细胞毒性和体外抗肿瘤作用研究中,空白脂质体未表现出对 L929 细胞的毒性;以 MCF-7 和 A549 为靶细胞,DOX/S-LPs 表现出比 DOX/LPs 更显著的抗癌效果。再以荷瘤 4T1 小鼠为模型考察体内的抗癌作用,通过测量小鼠体重及肿瘤体积、重量进行分析,DOX/S-LPs 具有比传统隐形脂质体更高的抗癌效果。ROS 响应型硫醚脂质体作为新型的药物载体具有很强的应用潜力。

Lou 等<sup>[20]</sup>利用硼酸酯类化合物开发出包含合成脂质 1 的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 响应型脂质体。他们先将 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 敏感的芳基硼酸酯头基团与 DOPE 相连得到合成脂质 1,再将脂质 1 与 PC 混合制备脂质体。

当脂质体与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 接触后,一个氧原子将插入芳基硼酸酯头基团的碳硼键中间,经预先设计的自毁连接键反应即可释放出 DOPE。由于自身结构的特异性,DOPE 具有不同大小的头尾体积,无法维持脂质体双层膜稳定性,脂质体结构遭到破坏,使包载的药物释放。该实验选择脂溶性荧光染料尼罗红来考察脂质体响应释放特性。尼罗红可在脂质体双分子层中溶解并发出荧光,而当其释放到水相或析出时,荧光即被淬灭。因此,尼罗红不但可以用来模拟非极性药物的性质,还可以根据荧光强度的下降跟踪药物释放过程。在分析实验中,当加入 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 后,荧光强度出现即时下降。且在脂质体中,荧光强度下降表现出对合成脂质 1 含量依赖性。当脂质 1 含量为 25% 时,荧光强度下降约 5%;当脂质 1 含量升至 50% 时,荧光强度下降增至约 25%;当脂质 1 含量达到 75% 时,荧光强度急剧下降至约 40%。进一步检测发现,不同脂质 1 含量的脂质体可在 5 min 内得到完全释放,为脂质体可作为刺激响应性药物释放载体提供了有力证据。

Tomer 等<sup>[21]</sup>利用二茂铁修饰的磷脂制备了一种载药脂质体,不仅可以表现出 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 响应释放特性,而且能够将化疗药物靶向输送至肿瘤部位。二茂铁是一种性质稳定且无毒的金属有机络合物,具有明确的外球面电子传递机制<sup>[22]</sup>。首先将 DSPE 与二茂铁乙酸经直接偶合反应得到氧化还原活性磷脂,再加入其他原料制备出包含模型药物阿霉素的氧化还原活性脂质体,同时制备了不含二茂铁结构的非氧化还原脂质体作对照。作者将脂质体与 HeLa 细胞共培养 5 h 后,清洗细胞,成像。在 590 nm 处观察细胞内阿霉素荧光信号,荧光信号强弱能够反映出阿霉素经脂质体氧化还原响应释放后被细胞摄取的程度。结果显示,氧化还原活性组光信号强烈,而非氧化还原活性组信号几乎可以忽略,证明了新建释放载体的氧化还原释放机制。通过流式细胞技术检测两种脂质体对癌细胞响应的特异性,他们发现用氧化还原活性脂质体处理的癌细胞 (HeLa) 显示的荧光信号比非癌细胞 (MRC-5) 高整整一个数量级。

## 4 不饱和磷脂的应用

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是利用光动力效应进行疾病诊断和治疗的一种新技术。当特定波长的激光照射时,被组织吸收的光敏剂受到激发把能量传递给周围的氧,生成活性很强的单态氧 (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>),后者和相邻的生物大分子发生氧



化反应,产生细胞毒性作用,进而导致细胞受损乃至死亡。

考虑到肿瘤微环境中 ROS 水平的不确定性,结合 PDT 疗法中外界光刺激在空间和时间上的灵活性优势,研究者开发出光触发 ROS 脂质体。将光敏剂、化疗药物包载于处方中含不饱和和磷脂的脂质体中,这种同时包载光敏剂与化疗药物的光触发 ROS 脂质体<sup>[23]</sup>通过 EPR 效应到达肿瘤病变组织。于肿瘤部位给予外界光刺激,光敏剂激发产生大量<sup>1</sup>O<sub>2</sub>,氧化不饱和磷脂,破坏脂质膜稳定,实现化疗药物可控释放。

Fuse 等<sup>[24]</sup>以 DSPC、DOPE 等为膜材制备出包载水溶性光敏剂他拉泊芬钠和模型药物钙黄绿素的光响应脂质体。作者发现当给予脂质体近红外光照射后,模型药物在短时间会从脂质体内部大量释放,5 min 就达 60% 左右。进一步研究显示,药物释放量与不饱和磷脂 DOPE 的量呈正相关性,缺乏 DOPE 的脂质体 (DOPE 0%) 在近红外光照射下释放较少,10 min 达 (18.7±1.0)%, 30 min 达 (25.7±0.4)%. 而更多的药物可从含有 5% 或 10% DOPE 的脂质体释放,5 min 达 (61.1±3.1)%, DOPE 5%; 5 min 达 (84.3±1.8)%, DOPE 10%。再将钙黄绿素换成抗癌药物吉西他滨制成类似脂质体,在被近红外光照射后,吉西他滨 5 min 可从脂质体中释放 (65.6±16.2)%, 10 min 释放 (81.2±11.4)%. 作者利用 EMT6/P 乳腺癌细胞系评估含吉西他滨和他拉泊芬钠的近红外光响应脂质体的细胞毒性作用,光照组细胞分别存活率 < 5% 和 (1.7±2.5)%; 无光照组细胞分别存活率 < 90% 和 (94.9±23.1)%。

Luo 等<sup>[10]</sup>以卟啉磷脂 (porphyrin-phospholipid, PoP)、不饱和磷脂 DOPC、DSPC、胆固醇等为原料制备的一种 NIR 响应脂质体,以 DOX 为模型药物。在 665 nm 近红外光照射下研究脂质体的响应释放,当 DOPC 摩尔含量为 2% 时,DOX 释放 50% 所需要时间仅为 61 s,比不含 DOPC 的脂质体快 11.6 倍。增加 DOPC 含量可促使 DOX 更快释放,当 DOPC 含量达到 5%,DOX 释放出 50% 仅需 43 s。磷脂的饱和度越高越能更快的促进释放,在近红外光下,分别含 18 : 2(cis)PC(4 个不饱和键)、18 : 1 (cis)PC(2 个不饱和键)的不同脂质体释放 50% DOX 所需时间依次为 31、46 s。作者采用双肿瘤模型评估光疗诱导 DOX 积累,经近红外光照射后,DOX 在光照组肿瘤部位积累量是非光照组的 5.6 倍。作者利用载 MIA PaCa-2 荷瘤小鼠评价脂质体抗肿瘤效果,在给予 6 mg/kg 注射剂量后,光

照组 (DOX-POP+laser) 明显优于无光照组 (DOX-PoP alone),两组小鼠的中位存活天数分别为 80.5、22.5 d,  $P < 0.001$ 。

Zhao 等<sup>[25]</sup>报道了一种由近红外 (NIR) 激活,同时包载奥沙利铂羧酸 (HOC) 和 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的<sup>1</sup>O<sub>2</sub> 响应型脂质体 (RALP @HOC @ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)。在该脂质体处方中,甲基菁染料 (cypate) 作为 NIR 响应光敏剂,其与聚乙二醇通过对酮缩硫醇基团接合形成聚合物 mPEG-TK-Cy,在 808 nm 激光照射下可促进<sup>1</sup>O<sub>2</sub> 的产生。蛋黄 L-α 磷脂酰胆碱 (egg-yolk L-α-phosphatidylcholine, EPC) 的脂链中包含的不饱和碳碳双键可被<sup>1</sup>O<sub>2</sub> 氧化裂解。当脂质体通过 EPR 效应进入肿瘤组织后,给予外界近红外光照射,光敏剂激发产生的单态氧 (<sup>1</sup>O) 使 EPC 中不饱和双键氧化,脂质体双层膜结构通透性改变,释放出奥沙利铂羧酸和 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒。奥沙利铂羧酸能与谷胱甘肽 (GSH) 反应,转化为奥沙利铂,同时促进 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成。Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒中 Fe<sup>2+</sup> 与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 发生芬顿反应生成羟基自由基 (<sup>•</sup>OH),这是一种在肿瘤治疗中发挥关键作用的 ROS,它不仅可以促进脂质体裂解,还可对肿瘤细胞 DNA 造成严重损伤,使抗肿瘤效果得到增强。

此外,当光响应 ROS 脂质体处方中没有加入不饱和磷脂时,由光敏剂激发产生的<sup>1</sup>O<sub>2</sub> 可通过氧化胆固醇改变脂质膜的通透性,促进包封药物的释放<sup>[10]</sup>。Carter 等<sup>[26]</sup>制备了一种以鞘磷脂 (SPM)、pyro-lipid(吡啶磷脂的一种,化学键合 pyropheophorbide-a)、胆固醇为原料的光响应 ROS 脂质体,包载药物为伊立替康 (IRT)。作者在血清液中研究其药物释放特性,结果表明经 665 nm 近红外光照射后,脂质体在 60 s 内就可释放出大部分 IRT。当给予激光照射时释放开始,照射停止时释放终止。进一步的裸鼠单耳荧光成像也证明了 IRT 的快速释放与激光照射处理有关。在随后进行以荷 PaCa-2 异种移植瘤裸鼠为模型的抗肿瘤研究中,他们发现实验组 (IRT-PoP+laser) 治愈率可达 80%,其余各组中位存活天数分别为 29(IRT-PoP alone)、42 (empty PoP+laser)、18(free IRT)、17(Saline)d。

## 5 结语

脂质体因能提高包载药物的溶解度,减少不良反应等诸多优点,在众多领域得到广泛的应用。在治疗实体瘤的药物研究中,因为 EPR 效应的存在,脂质体可以作为良好的药物载体,促进药物在肿瘤部位积聚。尤其是结合肿瘤特殊微环境和外界刺

激而进行的刺激响应型脂质体的研究,可获得更加安全、高效的治疗效果,实现肿瘤治疗的精准可控释放。ROS 响应型脂质体可实现药物在肿瘤部位的集聚,并对肿瘤组织内部 ROS 高水平表达做出响应,使药物在发病局部释放。与光动力疗法结合后,可以进一步克服微环境中 ROS 表达水平不可控的特性,结合光具有的时空灵活性,可以快速高效的实现精准治疗。尽管如此,脂质体并不会因为 EPR 效应而完全进入肿瘤组织发挥作用,循环至人体其他部位的脂质体可能存在潜在的风险。不饱和磷脂在空气中容易被氧化,因而对制备所得脂质体的保存条件要求较高。光敏剂在高剂量时在激光照射下具有光毒性,如果不能快速清除,当暴露在阳光下时,光毒性还可能长时间存在,因此光敏剂的剂量调整也是需要关注的重要环节。

#### 【参考文献】

- [1] PATTNI B S, CHUPIN V V, TORCHILIN V P. New developments in liposomal drug delivery[J]. *Chem Rev*, 2015, 115(19): 10938-10966.
- [2] PALIWAL S R, PALIWAL R, AGRAWAL G P, et al. Hyaluronic acid modified pH-sensitive liposomes for targeted intracellular delivery of doxorubicin[J]. *J Liposome Res*, 2016, 26(4): 276-287.
- [3] WILHELM S, TAVARES A J, DAI Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours[J]. *Nat Rev Mater*, 2016, 1(5): 16014.
- [4] PRABHAKAR U, MAEDA H, JAIN R K, et al. Challenges and key considerations of the enhanced permeability and retention effect for nanomedicine drug delivery in oncology[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8): 2412-2417.
- [5] LI M, SHI K, TANG X, et al. pH-sensitive folic acid and dNP<sub>2</sub> peptide dual-modified liposome for enhanced targeted chemotherapy of glioma[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 124: 240-248.
- [6] XIA X L, YANG X Y, HUANG P, et al. ROS-responsive nanoparticles formed from RGD-epothilone B conjugate for targeted cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(16): 18301-18308.
- [7] DE LA RICA R, AILI D, STEVENS M M. Enzyme-responsive nanoparticles for drug release and diagnostics[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(11): 967-978.
- [8] YU F, WU H, TANG Y, et al. Temperature-sensitive copolymer-coated fluorescent mesoporous silica nanoparticles as a reactive oxygen species activated drug delivery system[J]. *Int J Pharm*, 2018, 536(1): 11-20.
- [9] PODARU G, OGDEN S, BAXTER A, et al. Pulsed magnetic field induced fast drug release from magneto liposomes via ultrasound generation[J]. *J Phys Chem B*, 2014, 118(40): 11715-11722.
- [10] LUO D, LI N, CARTER K A, et al. Rapid light-triggered drug release in liposomes containing small amounts of unsaturated and porphyrin-phospholipids[J]. *Small*, 2016, 12(22): 3039-3047.
- [11] ELOY J O, PETRILLI R, TREVIZAN L N F, et al. Immunoliposomes: a review on functionalization strategies and targets for drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 159: 454-467.
- [12] BRIEGER K, SCHIAVONE S, MILLER F J, et al. Reactive oxygen species: from health to disease[J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13659.
- [13] INOUE M, SATO E F, NISHIKAWA M, et al. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life[J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10(23): 2495-2505.
- [14] LIOU G Y, STORZ P. Reactive oxygen species in cancer[J]. *Free Radic Res*, 2010, 44(5): 479-496.
- [15] MANDA G, ISVORANU G, COMANESCU M V, et al. The redox biology network in cancer pathophysiology and therapeutics[J]. *Redox Biol*, 2015, 5: 347-357.
- [16] PANIERI E, SANTORO M M. ROS homeostasis and metabolism: a dangerous liaison in cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6): e2253.
- [17] SZATROWSKI T P, NATHAN C F. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(3): 794-798.
- [18] CHIANG Y T, YEN Y W, LO C L. Reactive oxygen species and glutathione dual redox-responsive micelles for selective cytotoxicity of cancer[J]. *Biomaterials*, 2015, 61: 150-161.
- [19] DU Y, HE W, XIA Q, et al. Thioether phosphatidylcholine liposomes: a novel ROS-responsive platform for drug delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(41): 37411-37420.
- [20] LOU J C, BEST M D. Reactive oxygen species-responsive liposomes via boronate-caged phosphatidylethanolamine[J]. *Bioconjugate Chem*, 2020, 31(9): 2220-2230.
- [21] NOYHOUSER T, L'HOMME C, BEAULIEU I, et al. Ferrocene-modified phospholipid: an innovative precursor for redox-triggered drug delivery vesicles selective to cancer cells[J]. *Langmuir*, 2016, 32(17): 4169-4178.
- [22] CLEGG A D, REES N V, KLYMENKO O V, et al. Marcus theory of outer-sphere heterogeneous electron transfer reactions: High precision steady-state measurements of the standard electrochemical rate constant for ferrocene derivatives in alkyl cyanide solvents[J]. *J Electroanal Chem*, 2005, 580(1): 78-86.
- [23] 卢光照, 侯成, 钟延强, 等. 活性氧自由基响应给药系统研究进展[J]. *药学报*, 2017, 52(2): 206-213.
- [24] FUSE T, TAGAMI T, TANE M, et al. Effective light-triggered contents release from helper lipid-incorporated liposomes co-encapsulating gemcitabine and a water-soluble photosensitizer[J]. *Int J Pharm*, 2018, 540(1-2): 50-56.
- [25] ZHAO Z H, WANG W Q, LI C X, et al. Reactive oxygen species-activatable liposomes regulating hypoxic tumor microenvironment for synergistic photo/chemodynamic therapies[J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(44): 1905013.
- [26] CARTER K A, LUO D, RAZI A, et al. Sphingomyelin liposomes containing porphyrin-phospholipid for irinotecan chemophototherapy[J]. *Theranostics*, 2016, 6(13): 2329-2336.