

载葡萄糖氧化酶纳米凝胶的构建 及对胶质瘤细胞Warburg效应的抑制

周文铂, 李伟林, 戴吴婷, 刘瑞瑶, 俞媛

Construction of Glucose Oxidase-Loaded Nanogels and Its Inhibition Effect on the Warburg Effect in Glioma Cells

ZHOU Wenbo, LI Weilin, DAI Wuting, LIU Reiyao, YU Yuan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202511030>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

Angiopep-2修饰的细菌外囊泡载药系统治疗胶质母细胞瘤效果研究

Effect of Angiopep-2-functionalized bacterial extracellular vesicles system on glioblastoma

药学实践与服务. 2025, 43(10): 481-490 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202506017

脑胶质瘤微流控芯片模型的构建及中药半枝莲药效评价应用研究

Construction of glioma microfluidic chip model and its application research on evaluation the medicinal efficacy of the Chinese medicine *Scutellaria barbata*

药学实践与服务. 2025, 43(2): 59-66 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202409034

虾青素通过激活Nrf2/HO-1通路抑制瓣膜间质细胞钙化

The inhibition effect of astaxanthin on calcification of aortic valve interstitial cells by activating the Nrf2/HO-1 pathway

药学实践与服务. 2025, 43(6): 283-287 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202412057

达拉非尼联合曲美布单抗对黑色素瘤的治疗作用及机制研究

Effect and mechanism of dabrafenib combined with tremelimumab on melanoma

药学实践与服务. 2025, 43(10): 496-502 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202504070

正极性驻极体联合5-氟尿嘧啶对瘢痕成纤维细胞生长抑制的协同作用

Synergistic effect of positive electret combined with 5-fluorouracil on growth inhibition of scar fibroblasts

药学实践与服务. 2024, 42(6): 244-247 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202310027

负载骨髓间充质干细胞/白藜芦醇脂质体的水凝胶支架治疗创伤性脑损伤的研究

Hydrogel scaffolds loaded with bone marrow mesenchymal stem cells/resveratrol liposomes for traumatic brain injury treatment

药学实践与服务. 2025, 43(2): 67-74 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202406034



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

载葡萄糖氧化酶纳米凝胶的构建 及对胶质瘤细胞 Warburg 效应的抑制

周文铂, 李伟林, 戴吴婷, 刘瑞瑶, 俞 媛 (海军军医大学药理学系药剂学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的** 构建载葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx)的纳米凝胶(GONGs)并优化处方, 考察 GONGs 对胶质瘤细胞 Warburg 效应的抑制。**方法** 合成响应性聚合物 HAM, 自组装制备 GONGs 并进行表征, 荧光分光光度法测定 GONGs 的包封率和载药量, 考察细胞毒性和溶血性, Western blot 考察 GONGs 对胶质瘤细胞 Warburg 效应的抑制及氧化损伤作用。**结果** 以 1 : 10 的投药比制备 GONGs, 粒径 140.3 nm、Zeta 电位 -27.2 mV。GONGs 相比 GOx, hUVEC 细胞 IC_{50} 由 2.150 nmol/L 提高至 74.86 nmol/L, 显著减少溶血。GOx 浓度为 2.0 nmol/L 的 GONGs 能有效抑制胶质瘤细胞糖酵解相关蛋白己糖激酶 2(HK2)和 L-乳酸脱氢酶(LDHA)的表达, 同时抑制谷氨酰胺代谢。**结论** GONGs 具有 GOx 的高载药率, 显著减小了 GOx 细胞毒性, 对胶质瘤细胞 Warburg 效应有显著抑制作用, 并能诱导氧化损伤。

[关键词] 胶质母细胞瘤; 纳米凝胶; 葡萄糖氧化酶; Warburg 效应

[文章编号] 2097-2024(2026)00-0001-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202511030

Construction of Glucose Oxidase-Loaded Nanogels and Its Inhibition Effect on the Warburg Effect in Glioma Cells

ZHOU Wenbo, LI Weilin, DAI Wuting, LIU Reiyao, YU Yuan (Department of Pharmaceutical Science, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To construct glucose oxidase-loaded nanogels (GONGs), optimize their formulation, and evaluate their capacity to inhibit the Warburg effect in glioma cells. **Methods** A responsive polymer (HAM) was synthesized and used to self-assemble GONGs, which were then characterized. Encapsulation efficiency and drug loading were determined using fluorescence spectrophotometry. Biocompatibility was tested by measuring cytotoxicity and hemolytic activity. Western blotting was used to evaluate the effects of GONGs on the expression of proteins associated with the Warburg phenotype and oxidative damage in glioma cells. **Results** GONGs prepared at a drug-to-polymer ratio of 1 : 10 exhibited a particle size of 140.3 nm and a zeta potential of -27.2 mV. Compared with free GOx, GONGs markedly reduced cytotoxicity, increasing the IC_{50} in hUVEC cells from 2.150 nmol/L to 74.86 nmol/L, and significantly decreased hemolysis. At a GOx concentration of 2 nmol/L, GONGs effectively downregulated glycolysis-related proteins, such as HK2 and LDHA, and inhibited glutamine metabolism in glioma cells. **Conclusion** GONGs exhibited high GOx loading capacity, significantly reduced GOx-induced cytotoxicity, inhibited the Warburg effect in glioma cells and induced oxidative damage.

[Key words] Glioblastoma; Nanogels; Glucose oxidase; Warburg effect

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是最常见的恶性脑肿瘤, 具有高侵袭、高复发、预后差的特点, 五年生存率 27.3%^[1]。由于肿瘤细胞弥漫性侵袭神经组织, 通过手术难以做到完全切除, 因而临床多采用多模式联合法结合放射治疗或化疗药物治疗^[2]。肿瘤细胞的能量代谢具有高糖酵解率、高葡萄糖消耗、高乳酸堆积的特点, 即 Warburg 效

应。GBM 等肿瘤细胞在氧气充足时, 主要通过糖酵解快速获取能量, 与三羧酸循环及氧化磷酸化途径获能的正常细胞相比, 糖酵解率可高出 20 ~ 30 倍, 并因此高消耗葡萄糖, 用于产生足够能量以维持肿瘤细胞的生理活动与快速增殖^[3]。因此 Warburg 效应是肿瘤细胞能量代谢的核心特征和主要驱动机制, 同时参与肿瘤细胞重要的非代谢活动, 如乳酸堆积参与 GBM 弱酸性微环境的形成, 可促进 GBM 细胞的 DNA 修复过程^[4]。葡萄糖氧化酶(Glucose oxidase, GOx)是一种天然氧化还原酶, 能高效催化葡萄糖生成葡萄糖酸, 大量消耗肿瘤细胞糖酵解所需葡萄糖。同时, GOx 催化过程产

[基金项目] 国家自然科学基金(82273487)

[作者简介] 周文铂, 硕士, 研究方向: 仿生纳米药物的胶质瘤靶向治疗, Tel: 13371515220, Email: nmupharmzhou@qq.com

[通信作者] 俞 媛, 副教授, 研究方向: 仿生纳米系统的靶向策略和中枢神经系统疾病治疗, Email: pharmyuu@163.com

生过氧化氢(H_2O_2),能中和肿瘤细胞产生的谷胱甘肽(GSH)以降低肿瘤细胞耐药性,造成肿瘤氧化损伤^[5]。然而 GOx 具有体内易于失活、对正常组织产生毒性的特点,不利于应用。

纳米凝胶(nanogels, NGs)具有水凝胶和纳米颗粒的结构特征,粒径范围 20~200 nm,可由蛋白质、多肽和多糖聚合物等天然大分子组成,经物理或化学方法形成三维的交联结构^[6]。此外,基于物理交联的自组装特性,或二硫键、席夫碱等化学交联结构,纳米凝胶还表现出可调节的机械性能和对离子浓度、温度、和氧化还原剂等特定刺激的响应释药特性^[7,8]。透明质酸(hyaluronic acid, HA)是组成细胞外基质的主要成分之一,广泛分布于上皮、神经、结缔组织和肿瘤微环境中,具有良好的生物相容性。同时,HA 可与 CD44、CD168 和细胞间粘附分子 1(ICAM-1)等特异性细胞表面受体结合,实现肿瘤组织的靶向^[9,10]。

本研究合成了蛋氨酸修饰的 HA 两亲性聚合物 HAM,与 GOx 交联构建的纳米凝胶 GONGs。考察 GONGs 对胶质瘤细胞 Warburg 效应的抑制作用和对氧化损伤的诱导。

1 材料与方法

1.1 实验仪器和材料

马尔文粒度电位仪(英国 Malvern);透射电子显微镜(美国 FEI);酶标仪、红外分光光度计、荧光分光光度计(美国 Thermo)。高糖 DMEM 培养基、DMEM/F-12 培养基(中国源培);胰蛋白酶、青霉素-链霉素、DMSO(美国 Sigma);CCK8 试剂盒、Western blot 试剂(中国碧云天);辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)(中国三鹰);兔重组单克隆抗体(中国华安);葡萄糖氧化酶(GOx, ≥ 250 U/mg, 中国 Adamas life);透明质酸(HA, 35~50kDa)、Boc-L-蛋氨酸(Boc-L-Met)、胱胺二盐酸盐、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDCI)、N-羟基琥珀酰亚胺(Sulfo-NHS)和京尼平购自中国源叶;PVDF 膜(美国 Millipore);小鼠胶质瘤细胞 GL261 和人脐静脉内皮细胞细胞 hUVEC 购自中科院上海细胞库。

1.2 GOx 对胶质瘤细胞的增殖活性和糖酵解抑制

高糖 DMEM 培养基(10%FBS)培养 GL261 细胞(5% CO_2 、37 $^{\circ}C$),传至三代后接种至 96 孔板培养贴壁,设置不同分组给药:实验组为不同浓度 GOx,不含 GOx 阴性对照组,空白培养基作为空白对照组($n=6$)。给药孵育 24 h 后加入 CCK8 试剂

孵育 30 min,酶标仪检测吸光度值 A ,按以下公式计算细胞活力,绘制细胞活力曲线,计算 IC_{50} 。

$$\text{细胞活力} = \frac{A_{\text{实验组}} - A_{\text{空白对照组}}}{A_{\text{阴性对照组}} - A_{\text{空白对照组}}} \times 100\%$$

GL261 细胞接种至 12 孔板。设置不同浓度 GOx 实验组与不加 GOx 对照组($n=3$)。孵育 24 h 后提取细胞蛋白,Western Blot 检测细胞中己糖激酶 2(HK2)和 L-乳酸脱氢酶(LDHA)的水平,以 GAPDH 为内参,因 LDHA 与 GAPDH Western Blot 条带位置相近,需在去除 GAPDH 抗体后再显示 LDHA 条带。

1.3 响应性自组装聚合物 HAM 的合成

取 HA、EDCI 和 sulfo-NHS 溶于去离子水中,室温下搅拌反应 2 h,加入胱胺反应 24 h,去离子水中透析除去未反应物质,冻干得到中间产物 HAN。取 Met-boc、EDCI 和 sulfo-NHS 溶于去离子水中,室温反应 2 h,加入 HAN 反应 24 h。产物 HAM-boc 透析后冻干得到 HAM。取一定量的 HA 与 HAM,红外吸收光谱法进行鉴定。

1.4 纳米凝胶 GONGs 的制备

用 PBS(pH 5.8, 0.1 mol/L)配制 HAM 溶液,磁力搅拌下加入一定质量比的 GOx,搅拌 30 min 后再加入 0.05%(w/v)的交联剂京尼平,混合液在 37 $^{\circ}C$ 下搅拌反应 8 h,超滤离心除去游离 GOx 和京尼平,得到 GONGs。

1.5 GONGs 的包封率与处方优化

GOx 溶解于 PBS(pH 8.5, 0.01 mol/L),FITC 标记制备 FITC-GOx,精确量取 FITC-GOx,配制不同浓度的 FITC-GOx 标准溶液,荧光分光光度计测定荧光强度(Ex/Em , 488/520 nm),以荧光强度 E 与对照品浓度 C 作图,线性回归得标准曲线。

制备药载质量比 1:3、1:5、1:10、1:15、1:20 的 FITC-GONGs,超滤离心法分离 FITC-GONGs 和游离 FITC-GOx,测定分离出的游离 FITC-GOx 荧光强度,计算 FITC-GONGs 的包封率与载药量,结合粒径确定最优投药比。包封率和载药量的计算公式为:

$$\text{包封率} = \frac{M_{\text{实际包载量}}}{M_{\text{投药量}}} \times 100\% = \left(1 - \frac{M_{\text{未包封药量}}}{M_{\text{投药量}}}\right) \times 100\%$$

$$\text{载药量} = \frac{M_{\text{实际包载量}}}{M_{\text{载药纳米粒}}} \times 100\%$$

1.6 GONGs 的表征

选择 GOx 和 HAM 药载质量比 1:10 制备 GONGs,马尔文激光粒度仪测定粒径、Zeta 电位。

取 GONGs 经醋酸铀负染,透射电镜观察粒径与外观形态。

1.7 GOx 和 GONGs 的细胞毒性与溶血性

1.7.1 GOx 和 GONGs 对 hUVEC 的细胞毒性

DMEM/F-12 培养基(10% FBS)培养 hUVEC,接种于 96 孔板。配制不同浓度 GONGs(GOx 0.4 ~ 102.4 nmol/L)作为实验组,同等浓度 GOx 作为对照组,各孔加入 100 μ L 样品,孵育 24 h,阴性对照组加入不含 GOx 培养基,空白培养基作为空白对照组($n=6$)。按 1.2 中 CCK8 法测绘 GOx 组和 GONGs 组细胞活力曲线,计算并比较二组 IC_{50} ,评估 GONGs 对 hUVEC 毒性。

1.7.2 GOx 和 GONGs 的体外溶血性

新西兰兔(雄性,2.5 kg)静脉取血,离心分离法制备 2.5%(v/v)的红细胞悬液。设置不同浓度 GONGs(GOx 0.8 ~ 102.4 nmol/L)实验组,并配制同等浓度 GOx 对照组,生理盐水和 TritonX-100 分别作为阴性和阳性对照。各组样品与红细胞 37 $^{\circ}$ C 孵育 3 h,3000 \times g 离心 10 min,观察各组上清液颜色。取 100 μ L 上清于 96 孔板,酶标仪检测 450nm 处吸光度值,按如下溶血率公式计算各组溶血率,绘制 GOx 和 GONGs 的溶血率曲线:

$$\text{溶血率} = \frac{A_{\text{实验组}} - A_{\text{阴性对照组}}}{A_{\text{阳性对照组}} - A_{\text{阴性对照组}}} \times 100\%$$

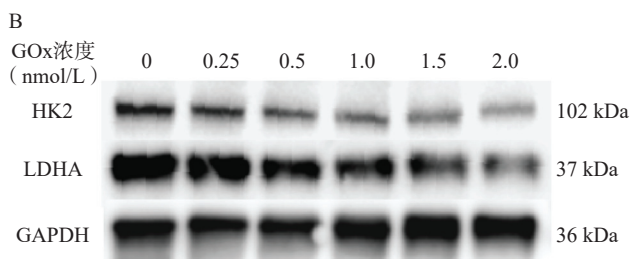
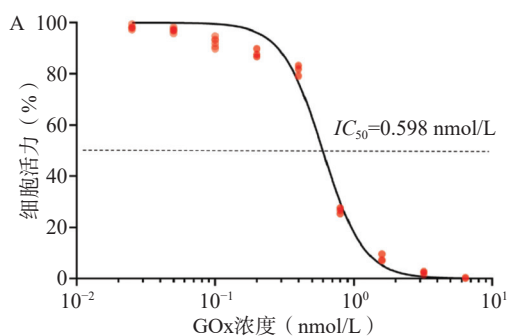


图 1 不同浓度的 GOx 对 GL261 细胞的抑制作用

A. GOx 对 GL261 细胞杀伤 24 h 后的细胞活力曲线;B GOx 对 GL261 细胞杀伤 24 h 后 HK2 和 LDHA 的表达

2.2 HAM 的红外光谱鉴定

HA 与 HAM 的红外投射光谱如图 2 所示, HAM 的红外光谱相较 HA 在 1300-1180 cm^{-1} 出现较明显吸收峰,应为反应连接的酰胺键 C-O 伸缩振动与蛋氨酸侧链硫甲基的弯曲振动作用重叠的结果。此外,1408 cm^{-1} 处吸收峰减弱应为 HA 部分羧基被反应,1738 cm^{-1} 吸收峰推测为部分质子化的羧基与酰胺键中羰基伸缩振动的作用结果。因产物经过充分透析,排除未连接的小分子 Met 与

1.8 GONGs 对胶质瘤细胞 Warburg 效应的抑制及氧化损伤作用

GL261 接种至 12 孔板培养。设置不同浓度 GONGs(GOx 1.0 ~ 4.0 nmol/L)实验组,不加 GONGs 的细胞作为对照组($n=3$)。孵育 24 h 后提取蛋白,Western Blot 检测 HK2、LDHA、谷氨酸脱氢酶 1(GLUD1)和谷胱甘肽过氧化酶 4(GPX4)蛋白的表达。

统计学分析方法均采用 GraphPad Prism 8.3.0 计算。细胞活力曲线绘制与 IC_{50} 计算采用 log (inhibitor)vs. response--Variableslope(four parameters)。数据比较采用 Unpaired Student's T-test, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 GOx 对胶质瘤细胞的增值活性和糖酵解抑制

如图 1A 所示,GOx 对 GL261 细胞 24 h 的 IC_{50} 值为 0.598 nmol/L(92.0 ng/mL),表明 GOx 对 GL261 细胞有较强的毒性。Western Blot 结果如图 1B 所示,当 GOx 浓度为 1.0 nmol/L 时,GL261 细胞 HK2 和 LDHA 的表达下调。其中,HK2 是糖酵解途径的重要限速酶,LDHA 是将糖酵解产物丙酮酸转化为乳酸并产能的关键酶,二者下调可初步验证 GOx 对 GL261 细胞 Warburg 效应有抑制效果。

HA 物理混合的可能,因此红外光谱结果可初步证明 HAM 的合成。

2.3 GONGs 的包封率与处方优化

如图 3 所示,FITC-GOx 在 $\lambda_{Ex}=488$ nm 激发光下可见明显荧光,最大发射波长 $\lambda_{Em}=520$ nm。在 2.5 ~ 150 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度范围内,GOx 的浓度(C , $\mu\text{g/mL}$)与 520nm 处荧光强度(E)呈良好线性关系,线性回归方程为 $E=0.4564C+8.5576$, $r=0.9987$ 。

GOx 和 HAM 质量比对 GONGs 载药量、包封

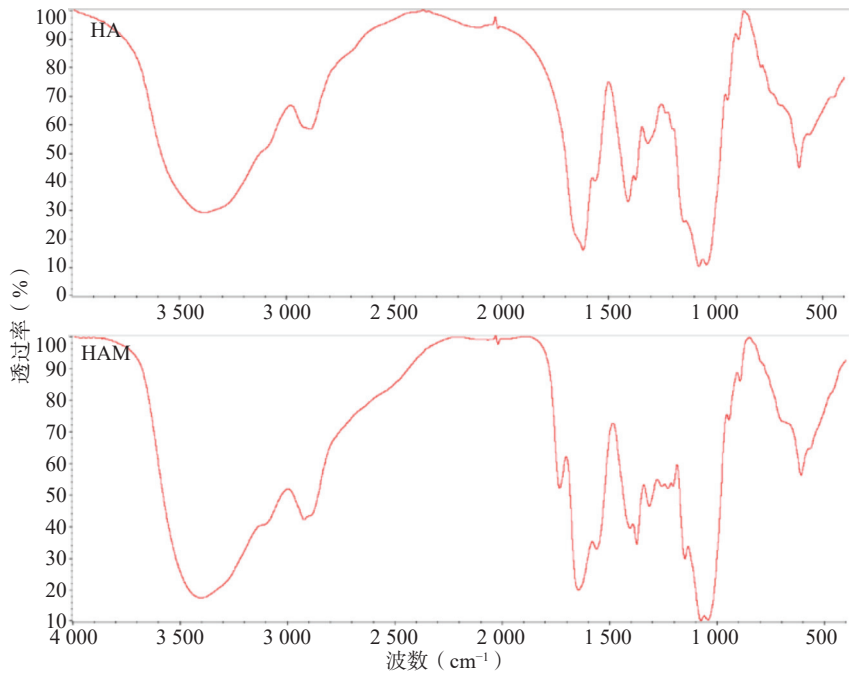


图 2 HA(上) 和 HAM(下)4000-400 cm⁻¹ 红外光谱图

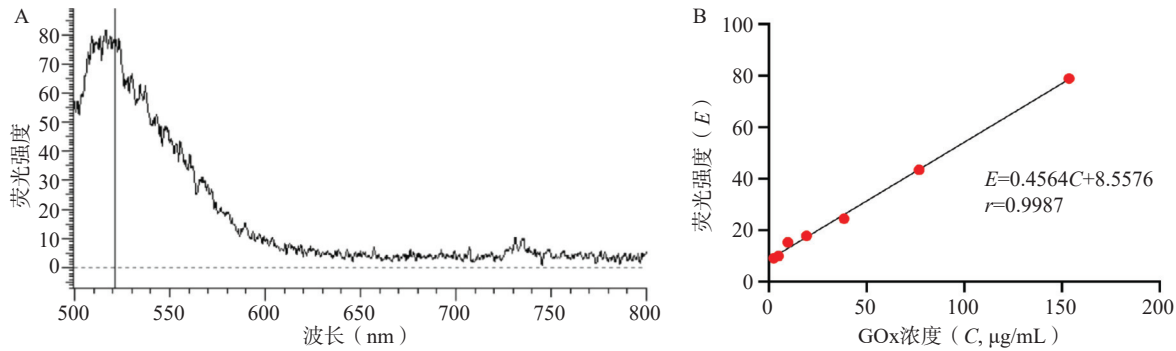


图 3 荧光分光光度法测定 GOx 含量

A. FITC-GOx 的荧光发射光谱图(Ex/Em, 488/520 nm); B. FITC-GOx 的荧光强度标准曲线

率和粒径的影响结果如表 1 所示,随着 GOx 比例升高,GONGs 载药量逐渐增大。当投药比大于 1 : 10 时,载体对 GOx 的包封率显著下降,且 GONGs 粒径降低至最小值,随后显著升高。HAM 在 pH5.8 时,侧链氨基质子化不易自组装形成纳米颗粒,需要与正电性 GOx 共组装形成纳米凝胶 GONGs。增加投料比时,过量的 GOx 引起纳米胶束聚集。因此选择 GONGs 载药量适中、包封率较高且粒径最小的 1 : 10 投药比制备纳米胶束。

表 1 不同投药比对 GONGs 载药量、包封率和粒径的影响
(Mean±SD, n=3)

投药比(w/w)	载药量(%)	包封率(%)	粒径(nm)
1 : 50	1.92±0.01	98.06±0.15	207.2±8.07
1 : 20	4.64±0.01	97.37±0.26	193.2±11.06
1 : 10	8.33±0.09	90.85±1.10	134.0±8.27
1 : 5	13.57±0.24	78.18±1.63	201.9±13.47
1 : 3	16.44±0.75	59.89±3.25	268.4±20.04

2.4 GONGs 的表征

选择 1 : 10 药载质量比制备 GONGs 并进行表征。如图 4A、B 所示,GONGs 的粒径、Zeta 电位分别为 140.3±8.08 nm, -27.2±2.37 mV。投射电镜照片如图 4C 所示,GONGs 粒子形状接近圆形,表明 GONGs 状态良好。

2.5 GONGs 的细胞毒性与溶血性

GOx 与 GONGs 对 hUVEC 细胞增殖抑制效果如图 5A 所示,GONGs 对 hUVEC 细胞的 IC₅₀ 为 74.86 nmol/L,是 GOx(2.150 nmol/L)的 34.82 倍,毒性显著降低。体外溶血实验结果如图 5B 所示,与红细胞悬液 37 °C 恒温共孵育 3 h 后,GOx 组随浓度上升出现少量溶血现象,而 GONGs 组体外溶血性较 GOx 显著减弱(P<0.01)。说明 GONGs 减少了药物对正常细胞的毒性,并抑制了溶血性。

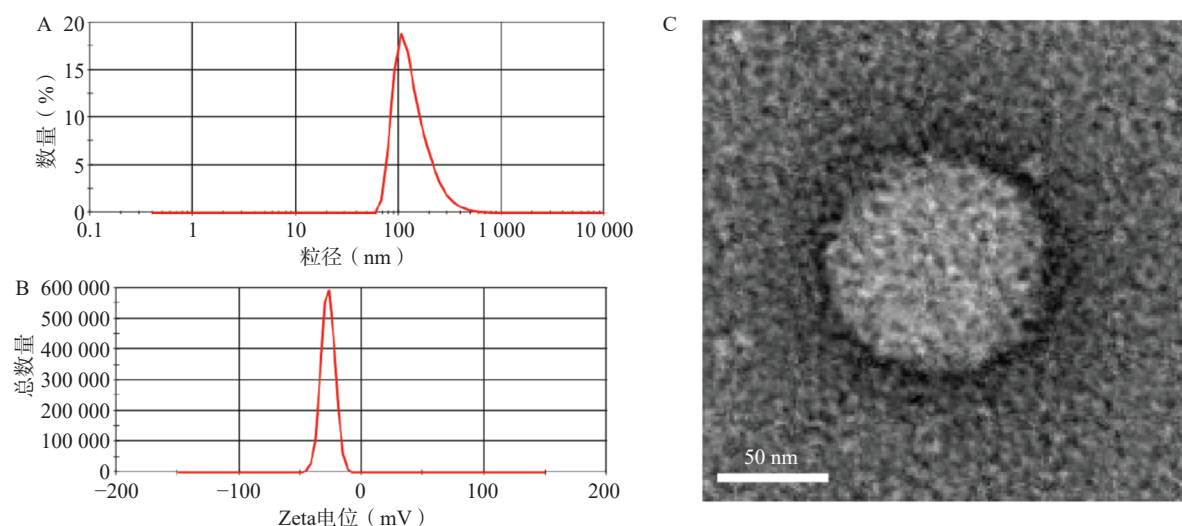


图 4 GONGs 的粒径、Zeta 电位和透射电镜照片

A. GONGs 的粒径图; B. GONGs 的电位图; C. GONGs 的透射电镜图

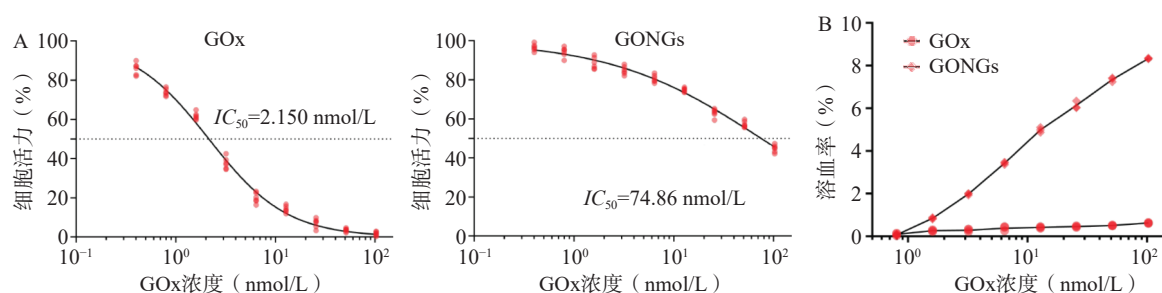


图 5 GONGs 与 GOx 的细胞毒性与溶血性

A. 对 hUVEC 细胞毒性对比; B. 溶血性对比

2.6 GONGs 对胶质瘤细胞 Warburg 效应的抑制作用及氧化损伤作用

如图 6 所示, GOx 浓度为 2.0 nmol/L 时, GONGs 给药后可见 HK2 和 LDHA 表达的下调, 随着 GONGs 浓度升高而降低, 表明 GONGs 能有

效抑制 GL261 细胞的 Warburg 效应。此外, GL261 细胞中 GLUD1 与 GPX4 表达量的显著降低, 说明 GONGs 干预了胶质瘤细胞谷氨酰胺能量代谢途径, GOx 催化过程中产生的 H₂O₂ 对胶质瘤细胞造成了氧化损伤。

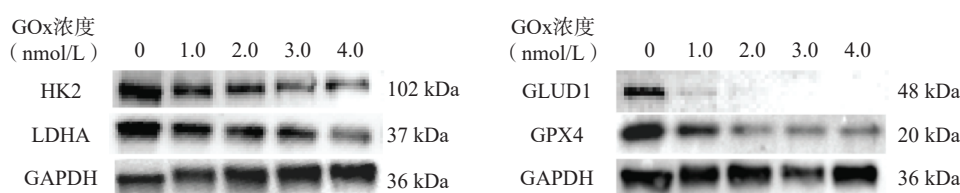


图 6 GONGs 对 GL261 细胞 Warburg 效应的抑制作用及氧化损伤作用

3 总结

GBM 作为恶性程度最高的高侵袭性原发性脑肿瘤, 存在复杂的病理机制, 其预后极差且特征性地表现出增强的有氧糖酵解的 Warburg 效应, 使得肿瘤细胞在氧气充足时仍通过糖酵解快速获取能量, 在快速增殖与耐药机制中发挥重要作用。因此, 针对肿瘤细胞 Warburg 效应抑制的治疗策略具有重要研究意义。GOx 是一种天然氧化还原酶, 可高效

催化葡萄糖生成葡萄糖酸, 大量消耗肿瘤细胞糖酵解所需葡萄糖抑制细胞产能, 并产生大量 H₂O₂ 作为 ROS 分子也可参与肿瘤的杀伤, 也因此对正常细胞产生毒性。本文围绕大分子生物酶用于肿瘤糖酵解抑制, 设计并构建了一种肿瘤微环境响应纳米凝胶 GONGs, 对于大分子活性成分, 纳米凝胶结构可与之构成室状的负载结构, 提高了 GOx 负载效率^[1]。并利用载体的响应性释药和 HA 对肿瘤细胞的靶向递药减少正常组织的毒性作用。未来

将进一步考察 GONGs 对 GBM 糖酵解代谢的作用机制以及药效学验证。

【参考文献】

- [1] PRICE M, NEFF C, NAGARAJAN N, et al. CBTRUS statistical report: American brain tumor association & NCI neuro-oncology branch adolescent and young adult primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2016-2020[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(Supplement_3): iii1-iii53.
- [2] WELLER M, VAN DEN BENT M, PREUSSER M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3): 170-186.
- [3] YANG B W, DING L, CHEN Y, et al. Augmenting tumor-starvation therapy by cancer cell autophagy inhibition[J]. *Adv Sci*, 2020, 7(6): 1902847.
- [4] SUN P, MA L N, LU Z M. Lactylation: Linking the Warburg effect to DNA damage repair[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(8): 1637-1639.
- [5] TANG Y, JI Y J, YI C L, et al. Self-accelerating H₂O₂-responsive plasmonic nanovesicles for synergistic chemo/starving therapy of tumors[J]. *Theranostics*, 2020, 10(19): 8691-8704.
- [6] CHANDER S, KULKARNI G T, DHIMAN N, et al. Protein-based nanohydrogels for bioactive delivery[J]. *Front Chem*, 2021, 9: 573748.
- [7] GAO J, ZHAI Y H, LU W H, et al. ROS-sensitive PD-L1 siRNA cationic selenide nanogels for self-inhibition of autophagy and prevention of immune escape[J]. *Bioact Mater*, 2024, 41: 597-610.
- [8] CUGGINO J C, BLANCO E R O, GUGLIOTTA L M, et al. Crossing biological barriers with nanogels to improve drug delivery performance[J]. *J Control Release*, 2019, 307: 221-246.
- [9] LIMITI E, MOZETIC P, GIANNITELLI S M, et al. Hyaluronic acid-polyethyleneimine nanogels for controlled drug delivery in cancer treatment[J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2022, 5(4): 5544-5557.
- [10] YANG C C, LI C, ZHANG P, et al. Redox responsive hyaluronic acid nanogels for treating RHAMM(CD168)over-expressive cancer, both primary and metastatic tumors[J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1719-1734.
- [11] WANG X, WANG Q G. Enzyme-laden bioactive hydrogel for biocatalytic monitoring and regulation[J]. *Acc Chem Res*, 2021, 54(5): 1274-1287.

〔收稿日期〕 2025-11-20 〔修回日期〕 2026-01-15

〔本文编辑〕 蔺森