

·论著·

pH 敏感性水凝胶荷载卡铂对肺腺癌细胞增殖的抑制作用

徐 骏¹, 吕小斌^{1,2}, 章卫华³, 甘 琳¹, 刘智金¹, 陈慧娟¹

(1.南昌大学第三附属医院暨南昌市第一医院肿瘤科, 江西 南昌 330008;

2.江西省肿瘤转移与精准治疗重点实验室, 江西 南昌 330008;

3.南昌医学院第一附属医院暨江西省人民医院中西医结合科, 江西 南昌 330000)

摘要:目的 观察 pH 敏感性水凝胶荷载卡铂对肺癌细胞增殖的抑制作用。方法 采用化学交联法,以聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、壳聚糖及多巴胺为材料,合成 pH 敏感性水凝胶;采用人红细胞及脐静脉内皮细胞体外共培养,测定 pH 敏感性水凝胶的溶胀性、安全性及载药释放能力;采用 A549 人肺腺癌细胞体外共培养,研究 pH 敏感性水凝胶荷载卡铂对肺腺癌细胞增殖的抑制作用。结果 通过化学交联法合成的 pH 敏感性水凝胶具有良好的溶胀性(固化时间更短, $t < 5$ h, $P < 0.001$)、安全性(pH 敏感性水凝胶溶血率 $< 5\%$, $P < 0.001$, 内皮细胞存活率 $> 85\%$)和药物荷载释放能力(pH=6.0 肿瘤酸性环境下药物释放率为 65%, 高于 pH=7.45 生理环境下的 40%, $P < 0.001$); pH 敏感性水凝胶荷载卡铂给药较直接卡铂给药对体外 A549 人肺腺癌细胞增殖的抑制率之比 $> 2:1$, 而癌细胞克隆形成率则 $< 1:2$ 。结论 传统化疗药物与 pH 敏感性水凝胶结合具有更强的抗肺腺癌细胞增殖作用,可能为将来化疗药物抗肺腺癌治疗提供新的给药途径。

关键词:肺腺癌;水凝胶;pH 敏感性;卡铂;给药途径

中图分类号:R734

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.11.009

文章编号:1006-1959(2025)11-0053-06

Inhibitory Effect of pH-sensitive Hydrogel Loaded with Carboplatin on Proliferation of Lung Adenocarcinoma Cells

XU Jun¹, LYU Xiaobin^{1,2}, ZHANG Weihua³, GAN Lin¹, LIU Zhijin¹, CHEN Huijuan¹

(1.Department of Oncology, the Third Affiliated Hospital of Nanchang University-the First Hospital of Nanchang, Nanchang 330008, Jiangxi, China;

2.The Key Laboratory of Tumor Metastasis and Precision Treatment in Jiangxi Province, Nanchang 330008, Jiangxi, China;

3.Department of Integrative Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanchang Medical College-Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330000, Jiangxi, China)

Abstract: Objective To observe the inhibitory effect of pH-sensitive hydrogel loaded carboplatin on the proliferation of lung cancer cells. Methods The pH-sensitive hydrogel was synthesized by chemical crosslinking method with polyvinylpyrrolidone (PVP), chitosan and dopamine as materials. Co-culture of human red blood cells and human umbilical vein endothelial cells in vitro was used to determine the swelling, safety and drug release capacity of pH-sensitive hydrogels. A549 human lung adenocarcinoma cells were co-cultured in vitro to study the inhibitory effect of pH-sensitive hydrogel loaded with carboplatin on the proliferation of lung adenocarcinoma cells. Results The pH-sensitive hydrogel synthesized by chemical cross-linking method had good swelling properties (shorter curing time, $t < 5$ h, $P < 0.001$), safety (pH-sensitive hydrogel hemolysis rate $< 5\%$, $P < 0.001$, endothelial cell survival rate $> 85\%$) and drug load release ability (the drug release rate of pH=6.0 tumor acidic environment was 65%, which was higher than 40% of pH=7.45 physiological environment, $P < 0.001$). The ratio of inhibition rate of pH-sensitive hydrogel loaded with Carboplatin to that of direct Carboplatin on the proliferation of A549 human lung adenocarcinoma cells in vitro was $> 2:1$, while the colony formation rate of cancer cells was $< 1:2$. Conclusion The combination of traditional chemotherapy drugs and pH-sensitive hydrogels has a stronger anti-proliferation effect on lung adenocarcinoma cells, which may provide a new route of administration for the treatment of lung adenocarcinoma with chemotherapy drugs in the future.

Key words: Lung adenocarcinoma; Hydrogel; pH-sensitivity; Carboplatin; Administration route

肺癌(lung cancer)是我国最常见的恶性肿瘤,据 2023 年国家癌症中心数据显示:我国肺癌新发

病例达 82.8 万,死亡人数达 65.7 万,严重威胁国民身心健康和社会经济发展^[1]。随着医学的发展,虽然肺癌的疗效和预后持续改善,但是以化疗为基础的肺癌治疗毒性和复发转移风险仍是全球性难题^[2,3]。此外,全身性治疗毒性和局部药物浓度不高仍是制约肺癌患者化学药物治疗的主要原因之一^[4,5]。水凝胶(Hydrogel)是一种具有良好生物组织相容性和高 pH 敏感性的聚合物,其可通过 PVP 与壳聚糖为材

基金项目:2023 年江西省卫生健康委科技计划项目(编号:202311199)

作者简介:徐骏(1978.11-),男,江西瑞昌人,硕士,副主任医师,主要从事肿瘤综合治疗和基础研究

通讯作者:陈慧娟(1983.3-),女,江西南昌人,硕士,主治医师,主要从事肿瘤综合治疗和基础研究

料合成,已被广泛应用于食物保鲜、生物支架及药物载体等领域^[6,7]。引入多巴胺(Dopamine),可以通过 Michael 加成和 Schiff 碱反应增强水凝胶的药物荷载和释放能力,从而增加局部药物溶度,并减少全身性药物不良反应^[8,9]。然而,水凝胶在实际应用中也受到一定的限制,例如长期使用可能会对人体组织中的其他正常细胞产生一定的影响,包括导致正常细胞的凋亡和坏死等^[10,11]。因此,如何将水凝胶对正常细胞的不利影响控制在最低范围,同时又能发挥其强大的载药释放能力来达到治疗目的,逐渐成为近年来全球研究的热点。因此,本文旨在合成一种新型的 pH 敏感性水凝胶,并使其荷载卡铂来研究其对肺腺癌细胞增殖的抑制作用,以期为将来开展抗肺腺癌治疗提供全新的给药途径。

1 材料与方法

1.1 pH 敏感性水凝胶合成 将 5 ml 二级水、0.13 g PVP、0.15 g 壳聚糖(海鑫生物,宁波)及 2 ml H⁺(3mol/L)加入 15 ml 圆底烧瓶中充分搅拌后,采用真空泵将其抽至真空;再加入 0.2 ml 37%的甲醛,在室温环境中静置 24 h 后制成水凝胶。将 0.05 g 多巴胺加入 10 ml Tris-HCl 溶液中(0.05 mol/L)溶解后,再加入预先合成的水凝胶中,经室温浸泡 48 h 后过滤、干燥后制成 pH 敏感性水凝胶备用。

1.2 pH 敏感性水凝胶溶胀性 将 10 g 干燥后的 pH 敏感性水凝胶溶入 37 ℃ PBS(pH=7.45/6.0)中,每隔 10 min 提取一次水凝胶称重,共进行 80 min(各实验独立样本量为 4)。计算溶胀率%=(As-Ad)/Ad×100%,其中 As 表示溶胀水凝胶的重量,Ad 表示干燥水凝胶的初始重量。

1.3 pH 敏感性生物安全性

1.3.1 pH 敏感性水凝胶溶血率 将 1 ml 红细胞液(细胞密度为 4.5×10⁷/ml)加入 3.67 ml 生理盐水中,在离心机中以 1500 rpm 离心 15 min 分离出不含红细胞的上清液。将预先制备的四种水凝胶分别与 1 ml 生理盐水搅拌均匀后,分别取 100 μl 加入 1 ml 生理盐水中制成供试液。采用 1 ml 生理盐水作为对照组。再将 100 μl 红细胞悬液分别加入各供试液中,在 37 ℃环境下培养 1 h。在离心机中以 300 rpm 离心 15 min 后取各样品加入 96 微孔板中,在阅读器 540 nm 时计算结果。计算溶血率%=(Ht-Hn)/(Hp-Hn)×100%,其中 Ht 和 Hp 分别表示实验组和阳性对照组的光密度(OD),Hn 表示阴性对照组的 OD 值。

1.3.2 pH 敏感性水凝胶细胞毒性 将 10 ml 人脐静脉内皮细胞(HUVEC,细胞密度:1×10⁵/ml)分别加入到 10%FBS 的 RPMI1640 培养基和 DMEM 培养基中,在 37 ℃、5%CO₂ 及 95%湿度环境下共培养 24 h。取同质量预先制备的四种水凝胶加入相应的培养基中,过滤、灭菌后得到 1 mg/ml 的无菌母液,再接种到 96 微孔板中共培养。最后,采用 CCK-8(Focus Bioscience, 上海)分别在第 1、3、5 天测定培养基中细胞的活力,并计算细胞活力%=OD 结果/OD 对照×100%。

采用 Calcein-AM/PI 双染色剂(源叶生物,上海)进行活死细胞染色,将 5 μl 16 mmol Calcein-PI 溶液 B 原液加入 10 ml PBS 溶液中制成 8 μmol 溶液 B 工作液,再将 5 μl 4 mmol Calcein-AM 溶液 A 原液加入制成的溶液 B 工作液中,制成混合工作溶液用于活死细胞染色。最后,将混合工作溶液分别加入上述培养基中共培养 0.5 h,用 10 μl PBS 液洗涤后,在 490 nm 发射波长的显微镜下观察。

1.4 pH 敏感性水凝胶载药释放能力 pH 敏感水凝胶通过 Michael 加成和 Schiff 碱反应荷载卡铂(Carboplatin)后,分别置于 pH=7.45/6.0 的两组 10 ml PBS 中持续释放 16 d,每隔 2 d 抽取 100 μl 溶液滴入 96 微孔板中对结果进行量化,并在抽取后立即补充 100 μl PBS 实验溶液(各实验独立样本量为 4)。

1.5 pH 敏感性水凝胶体外抗癌作用 既往研究表明,卡铂在体内外均可以有效抑制 A549 人肺腺癌细胞的增殖和转移^[12]。因此,通过 Michael 加成和 Schiff 碱反应,共制成 4 组实验溶液备用,包括 2.5 μmol Carboplatin、5 μmol Carboplatin、pH 敏感性水凝胶+2.5 μmol Carboplatin 及 pH 敏感性水凝胶+5 μmol Carboplatin 各 10 ml,将同等细胞数的 A549 人肺腺癌细胞(泽叶生物,上海)分别加入到四组备用实验溶液中进行体外共培养(各组中癌细胞数为 8×10⁶,实验中每组的独立样本量为 4)。最后,采用流式细胞仪分别在第 1、3、5 天测定各培养液中的细胞凋亡数和细胞周期。

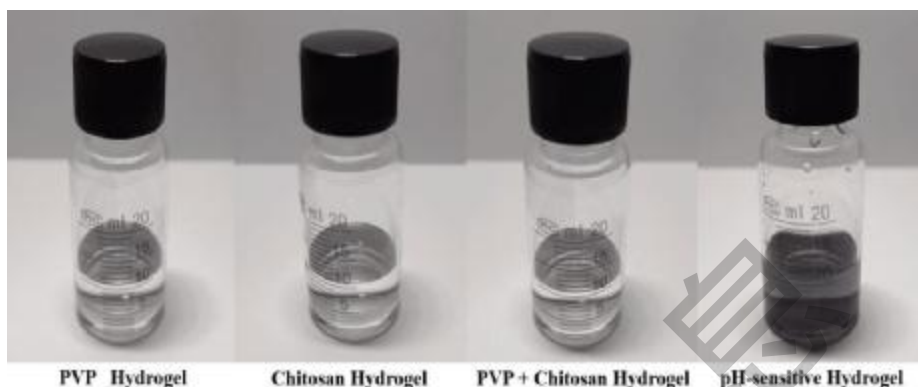
1.6 统计学方法 通过 SPSS 25.0 进行数据处理,采用单因素方差分析和 Tukey Kramer 多重比较后检验实验的统计学差异,采用 t 检验对未配对的数据进行组间比较,以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 pH 敏感性水凝胶合成 以 PVP 和壳聚糖为基质通过化学交联合成实验所需的四组水凝胶,其中 pH 敏感性水凝胶呈棕色,与其他三组水凝胶显著不同,见图 1。

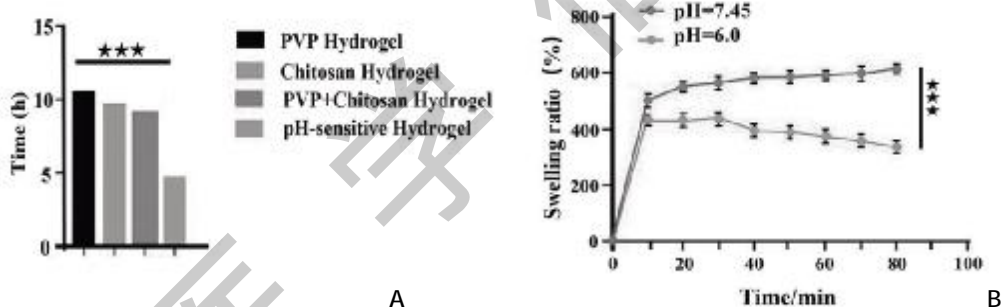
2.2 pH 敏感性水凝胶溶胀性 通过量化四组水凝胶完全固化的时间,结果表明 pH 敏感性水凝胶的固

化时间短于其他三组($t < 5 \text{ h}$, $P < 0.001$),提示多巴胺改性水凝胶在肿瘤病灶内更快凝固,有利于减少肿瘤细胞浸润和转移(见图 2A)。此外,水凝胶在人体生理($\text{pH}=7.45$)环境下的溶胀性明显高于肿瘤酸性($\text{pH}=6.0$)环境,表明 pH 敏感性水凝胶有利于提高肿瘤病灶内的药物浓度,并延长药物释放持续时间(见图 2B)。



注:从左到右依次为:PVP 水凝胶、壳聚糖水凝胶、PVP+壳聚糖水凝胶及 pH 敏感性水凝胶。

图 1 四组水凝胶照片

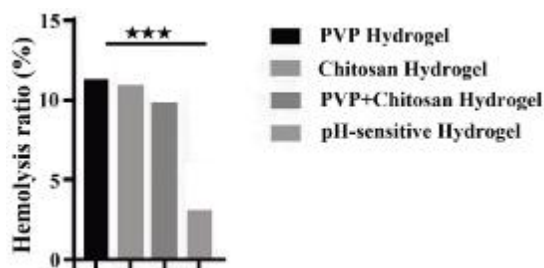


注:A:四组水凝胶完全凝固时间比较;B:pH 敏感性水凝胶不同 pH 值下溶胀率;*** $P < 0.001$ 。

图 2 水凝胶表征比较

2.3 pH 敏感性水凝胶生物安全性

2.3.1 pH 敏感性水凝胶溶血率 四组水凝胶的溶血率测定结果均 $<15\%$,pH 敏感性水凝胶的溶血率更是 $<5\%$ ($P < 0.001$),表明 pH 敏感性水凝胶具有良好的生物安全性,见图 3。

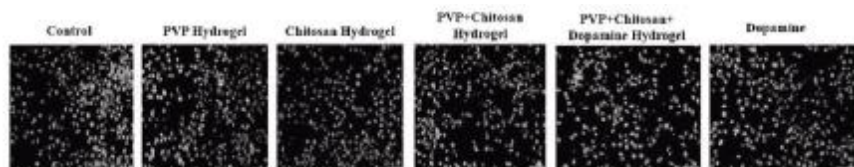


注:*** $P < 0.001$ 。

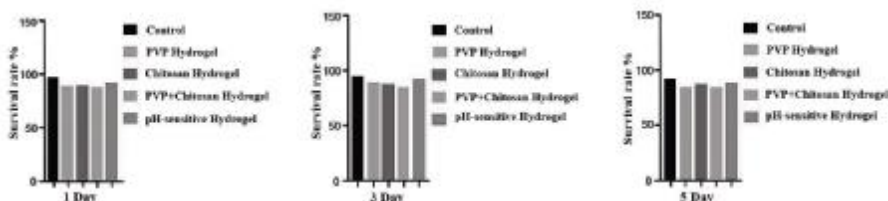
图 3 各组水凝胶溶血率比较

2.3.2 pH 敏感性水凝胶细胞毒性 将四组水凝胶与人脐静脉内皮细胞共培养 1、3、5 天后,四组内皮细胞均存活良好;活死细胞染色结果表明各组内皮细胞存活率均 $>85\%$,表明 pH 敏感性水凝胶具有良好的生物组织相容性,见图 4。

2.4 pH 敏感性水凝胶载药释放能力 通过酶标检测仪连续 16 天测定 PVP+壳聚糖+多巴胺+Carboplatin 水凝胶不同 pH 值($\text{pH}=7.45/6.0$)下药物释放结果提示,肿瘤酸性($\text{pH}=6.0$)环境下 Carboplatin 药物的释放率(最高 65%)明显高于人体生理环境($\text{pH}=7.45$) (最高 40%),表明改性水凝胶在酸性的肿瘤组织微环境中具有更强的药物释放能力,见图 5。



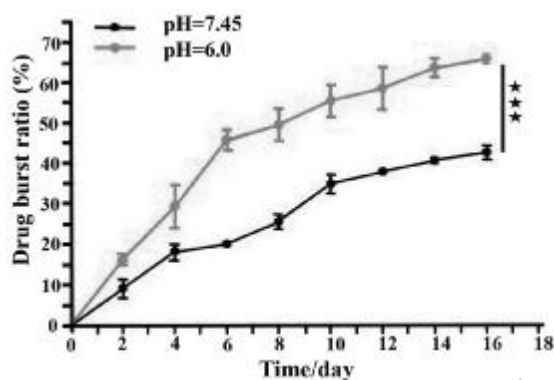
A



B

注:A:对照组、PVP 水凝胶、壳聚糖水凝胶、PVP+壳聚糖水凝胶及 pH 敏感性水凝胶活死细胞染色;B:各组水凝胶与人脐静脉内皮细胞共培养第 1、3、5 天后细胞存活率。

图 4 水凝胶生物安全性比较

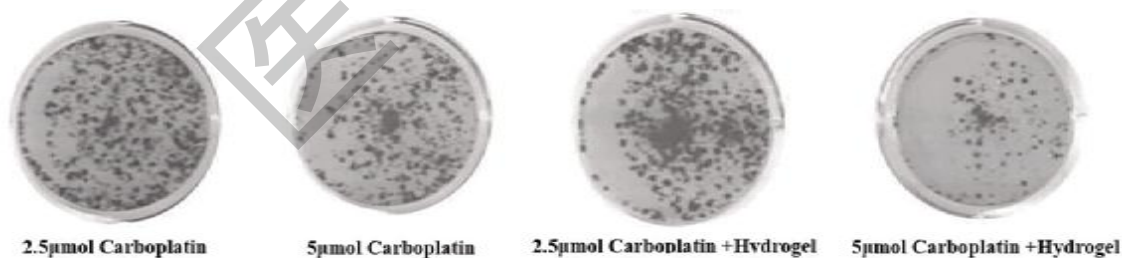


注:*** $P < 0.001$ 。

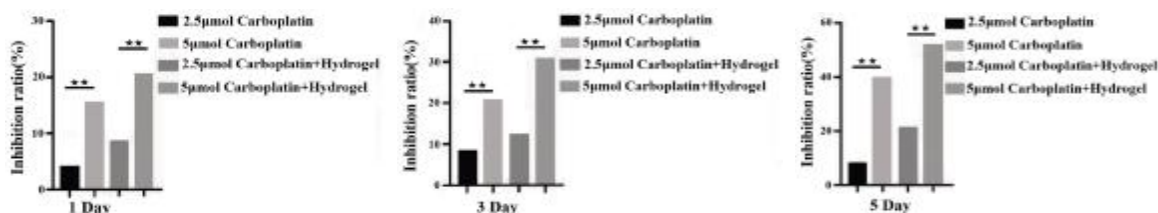
图 5 pH 敏感性水凝胶在不同 pH 环境中的药物释放率比较

2.5 pH 敏感性水凝胶体外抗癌作用 体外细胞共培养结果表明,在 2.5 μmol 及 5 μmol 实验中,pH 敏

感性水凝胶荷载卡铂给药较直接卡铂给药对体外 A549 人肺腺癌细胞增殖具有更强的抑制作用,癌细胞增殖抑制率之比 $>2:1$ 。此外,在 A549 人肺腺癌细胞克隆过程中发现,pH 敏感性水凝胶荷载卡铂给药组的细胞克隆形成率明显低于直接卡铂给药组,进一步证明 pH 敏感性水凝胶具有更强的人肺腺癌细胞增殖抑制作用,见图 6。通过流式细胞仪测定细胞周期发现,pH 敏感性水凝胶荷载卡铂可有效抑制 A549 人肺腺癌细胞周期,使细胞 G_1 期发生变化,导致细胞分裂能力显著低于对照组,表明 pH 敏感性水凝胶荷载卡铂可通过延长细胞周期来抑制肺腺癌的增殖。



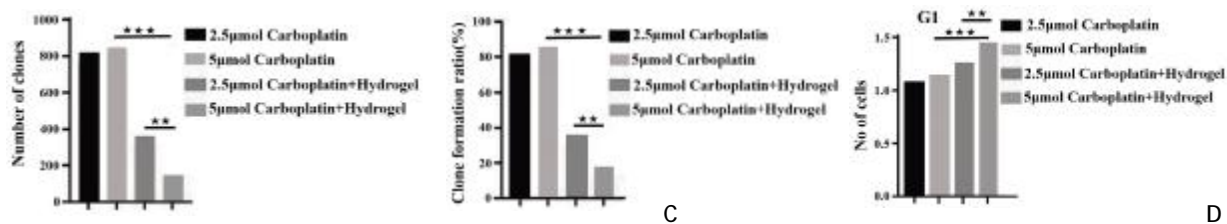
A



B

注:A、C:直接 Carboplatin 给药及 pH 敏感性水凝胶荷载 Carboplatin 给药 2.5 μmol 、5 μmol 后 A549 细胞克隆形成率及定量图;B:直接 Carboplatin 给药及 pH 敏感性水凝胶荷载 Carboplatin 给药 2.5 μmol 、5 μmol 后 A549 细胞抑制率;D:直接 Carboplatin 给药及 pH 敏感性水凝胶荷载 Carboplatin 给药 2.5 μmol 、5 μmol 后 A549 细胞 G_1 期细胞数。*** $P < 0.001$ 。

图 6 体外抗癌作用



注:A、C: 直接 Carboplatin 给药及 pH 敏感性水凝胶荷载 Carboplatin 给药 2.5 μmol 、5 μmol 后 A549 细胞克隆形成率及定量图;B: 直接 Carboplatin 给药及 pH 敏感性水凝胶荷载 Carboplatin 给药 2.5 μmol 、5 μmol 后 A549 细胞抑制率;D: 直接 Carboplatin 给药及 pH 敏感性水凝胶荷载 Carboplatin 给药 2.5 μmol 、5 μmol 后 A549 细胞 G₁ 期细胞数。 ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图 6 体外抗癌作用(续)

3 讨论

肺腺癌的发病率和死亡率日益增高,占肺癌总数的 40%~50%,且与吸烟关系不大,逐渐成为最常见的肺癌类型^[13]。随着靶向治疗药物和免疫检查点抑制剂的相继问世,为肺腺癌的精准治疗开辟了众多新途径,显著延长了此类患者的生存期,并提高患者的生活质量。然而,仍有一部分肺腺癌患者目前仍缺乏可用的靶向或免疫治疗药物,而必须依靠传统的细胞毒药物来维持治疗^[14,15]。目前,肺腺癌患者常用的治疗方案仍以铂类为基础,联合培美曲塞、紫杉醇等一线化疗药物,并可联合抗血管生成类药物,然而细胞毒药物治疗的毒性是患者延迟或中断治疗的主要因素^[16]。因此,在部分晚期肺腺癌患者靶向和免疫治疗药物缺乏的情况下,通过合成新型的 pH 敏感性水凝胶来荷载传统细胞毒药物(如顺铂、卡铂、培美曲塞等)来提高治疗效果的同时,又降低因治疗毒性而避免治疗中断的可能,不失为可选的新给药途径。

本研究通过化学交联法成功合成了一种 pH 敏感性水凝胶,并证明其具有良好的溶胀性、安全性和药物荷载释放能力。pH 敏感性水凝胶具有良好的安全性,其对体外正常组织细胞的损害较小,可作为未来荷载细胞毒药物治疗肺腺癌的良好载体。pH 敏感性水凝胶具有更短的固化时间,可在肿瘤病灶内更快凝固,使其能在更短的时间内将病灶内的癌细胞固定在有限的空间内,有利于减少肿瘤细胞向周围组织浸润和转移。pH 敏感性水凝胶具有更强的组织环境辨识力,其在肿瘤酸性环境中的溶胀率更低,荷载药物后可显著提高肿瘤病灶内的药物浓度,并显著延长荷载药物释放的持续时间,有利于在获得更强且持久抗肿瘤疗效的同时,减轻细胞毒药物治疗

所致的全身性不良反应。在体外肺腺癌细胞研究中, pH 敏感性水凝胶荷载卡铂给药较直接卡铂给药对体外 A549 人肺腺癌细胞增殖的抑制率之比 $>2:1$,而癌细胞克隆形成率则 $<1:2$,这表明 pH 敏感性水凝胶荷载卡铂给药较单独卡铂给药对肺腺癌细胞增殖具有更强的抑制作用。此外,对肺腺癌细胞周期的测定表明, pH 敏感性水凝胶荷载卡铂对肺腺癌细胞增殖的抑制作用主要是通过延长癌细胞的细胞周期来实现的。

然而,长期应用 pH 敏感性水凝胶可能仍存在一定的组织损伤,如可能导致机体组织正常细胞通透性、脆性增加、加速细胞凋亡和坏死等^[17-19]。因此,在应用 pH 敏感性水凝胶与传统化疗药物联合时应尽量缩短水凝胶治疗的持续时间,可通过补液、水化、利尿及促排泄等方法加快水凝胶在体内的代谢,以确保肿瘤病灶内在达到足够高药物浓度的同时,又能减少全身性的治疗毒副作用^[20-22]。此外,本研究结果仅限于体外细胞实验,尚未进行动物模型体内实验。未来研究应进一步提高 pH 敏感性水凝胶的纯度、减少不良反应,并进行动物模型体内实验,将为进一步发展传统化疗药物抗肺腺癌治疗新给药途径提供更有力的证据。

研究表明, pH 敏感性水凝胶具有良好的溶胀性、安全性、药物荷载释放及组织环境辨识力,传统化疗药物与 pH 敏感性水凝胶结合具有更强的抗肺腺癌细胞增殖作用,其可能为未来抗肺腺癌治疗提供新的给药途径。

参考文献:

- [1]Zheng R,Zhang S,Zeng H,et al.Cancer incidence and mortality in China, 2016[J].Natl Cancer Cent,2022,27(2):1-9.
- [2]Hui HB,Jie W.Chinese medical association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2023 edition)[J].

National Medical Journal of China,2023,45:539-574.

[3]董懂,黄意恒,张亚杰,等.《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023版)》解读[J].中国胸心血管外科临床杂志,2023,30(11):1533-1538.

[4]Uras IZ,Moll HP,Casanova E.Targeting KRAS Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: Past, Present and Future [J].Int J Mol Sci,2020,21(12):4325.

[5]Drosten M,Barbacid M.Targeting the MAPK pathway in KRAS-driven tumors[J].Cancer Cell,2020,37(4):543-550.

[6]Mayorova OA,Jolly BCN,Verkhovskii RA,et al.pH-Sensitive dairy-derived hydrogels with a prolonged drug release profile for cancer treatment[J].Materials (Basel),2021,14(4):749-762.

[7]Platania V,Douglas TEL,Zubko MK,et al.Phloroglucinol-enhanced whey protein isolate hydrogels with antimicrobial activity for tissue engineering [J].Mat Sci Eng C-mater,2021,129:112412-112424.

[8]Hu Z,Cao W,Shen L,et al.Scalable milk-derived whey protein hydrogel as an implantable biomaterial [J].Acs Appl Mater Inter,2022,14:28501-28513.

[9]Yang M,Lee SY,Kim S,et al.Selenium and dopamine-crosslinked hyaluronic acid hydrogel for chemophotothermal cancer therapy[J].J Control Release,2020,324:750-764.

[10]Lee ALZ,Voo ZX,Chin W,et al.Injectable coacervate hydrogel for delivery of anticancer drug-loaded nanoparticles in vivo [J].Acs Appl Mater Inter,2018,10:13274-13282.

[11]Hendi A,Umar Hassan M,Elsherif M,et al.Healthcare applications of pH-sensitive hydrogel-based devices:areview [J].Int J Nanomedicine,2020,15:3887-3901.

[12]Mohiuddin M,Kimura H,Sone T,et al.Abstract LB100: Pemetrexed disodium heptahydrate and cisplatin have distinctive growth inhibitory effects in monotherapy and combination therapy on A549 cells[J].Cancer Res,2023,81:LB100-LB100.

[13]Zhang Y,Vaccarella S,Morgan E,et al.Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study[J].Lancet Oncol,2023,24(11):1206-1218.

[14]Arbour KC,Rizvi H,Plodkowski AJ,et al.Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with KRAS-G12C-mutant non-small cell lung cancer [J].Clin Cancer Res,2021,27(8):2209-2215.

[15]Veccia A,Dipasquale M,Kinspergher S,et al.Impact of KRAS mutations on clinical outcomes of patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy [J].Target Oncol,2023,18(1):129-138.

[16]Chen H,Huang D,Lin G,et al.The prevalence and real-world therapeutic analysis of Chinese patients with KRAS-mutant non-small cell lung cancer [J].Cancer Med,2022,11(19):3581-3592.

[17]Ma N,Yan Z.Research progress of thermosensitive hydrogel in tumor therapeutic[J].Nanoscale Res Lett,2021,16(1):42-50.

[18]Huang L,Zhang Y,Li Y,et al.Time-programmed delivery of sorafenib and anti-CD47 antibody via a double-layer-gel matrix for postsurgical treatment of breast cancer [J].Nano-Micro Lett,2021,13(1):141-156.

[19]Lee C.Injectable glucose oxidase-immobilized gelatin hydrogel prevents tumor recurrence via oxidation therapy[J].Colloid Surface B,2023,232:113581-113593.

[20]Chang L,Chang R,Shen J,et al.Self-healing pectin/cellulose hydrogel loaded with limonin as TMEM16A inhibitor for lung adenocarcinoma treatment [J].Int J Biol Macromol,2022,219:754-766.

[21]Huo W,Yang X,Wang B,et al.Biomaterialized hydrogel DC vaccine for cancer immunotherapy: a boosting strategy via improving immunogenicity and reversing immune-inhibitory microenvironment [J].Biomaterials,2022,288:121722-121734.

[22]Meng J,Yang X,Huang J,et al.Ferroptosis-enhanced immunotherapy with an injectable dextran-chitosan hydrogel for the treatment of malignant ascites in hepatocellular carcinoma [J].Adv Sci (Weinh),2023,10(20):517-532.

收稿日期:2024-03-27;修回日期:2024-04-16

编辑/成森