

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.024

综 述

三氧化二砷经纳米载药应用于肝细胞癌研究进展

岳新雨,程思谟,史园荣,付美奂综述 翟笑枫审校



基金项目:上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(22Y11921200)

作者单位:200082 上海,中国人民解放军海军军医大学(岳新雨、程思谟、史园荣、付美奂、翟笑枫);541002 广西桂林,中国人民解放军联勤保障部队桂林康复疗养中心疗养二科(岳新雨);712046 陕西西安,陕西中医药大学中西医结合临床医学系(史园荣、付美奂);200082 上海,中国人民解放军海军军医大学第一附属医院中医肿瘤科(翟笑枫)

通信作者:翟笑枫, E-mail: zhaixfch@163.com

【摘 要】 肝细胞癌(HCC)具有较高的发病率、致死率。三氧化二砷(ATO)作为治疗急性早幼粒细胞白血病的成熟药物,也被证明对 HCC 有治疗效果。纳米载药技术为新兴的药物递送系统,能够克服游离使用 ATO 时药物清除率快、组织分布特异性差和不良反应大等缺点,具有较大的应用潜力。文章对最新的 ATO 抗 HCC 作用机制研究及 ATO 经纳米载药在 HCC 领域的应用进展作一综述。

【关键词】 肝细胞癌;三氧化二砷;纳米载药;作用机制

【中图分类号】 R735.7;R453 【文献标识码】 A

Research progress on arsenic trioxide via nano-drug delivery for hepatocellular carcinoma Yue Xinyu*, Cheng Simo, Shi Yuanrong, Fu Meihuan, Zhai Xiaofeng.* Naval Medical University, Shanghai 200082, China

Funding program: Shanghai "Science and Technology Innovation Action Plan" Medical Innovation Project (22Y11921200)

Corresponding author: Zhai Xiaofeng, E-mail: zhaixfch@163.com

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) has high morbidity and mortality. Arsenic trioxide (ATO), an established therapy for acute promyelocytic leukemia, demonstrates efficacy against HCC. Nano-drug delivery technology is an emerging drug delivery system that can overcome the shortcomings of free ATO usage, such as rapid drug clearance rate, poor tissue distribution specificity, and significant adverse reactions. It has great application potential. This review summarizes ATO's anti-HCC mechanisms, recent advances in ATO-loaded nanocarriers, and their therapeutic potential, while addressing future challenges.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Arsenic trioxide; Nano-drug delivery; Mechanism

原发性肝癌发病率在全球常见癌症中排名第六,死亡率排名第三^[1]。而在我国,原发性肝癌则是常见恶性肿瘤的第四位及致死病因的第二位,严重影响我国的人民健康^[2]。根据其细胞病理学表现,原发性肝癌可区分为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)以及混合型肝细胞—胆管癌,其中 HCC 最多,占 75%~85%,明确诊断时多处于晚期,治疗手段有限,预后较差。目前临床中针对 HCC,早期以手术切除、消融治疗为主,中晚期则以肝脏介入、化疗以及全身姑息治疗为主,肿瘤转移风险大,治疗后肿瘤复发率较高,患者生存时间相对较短,5 年生存率较低^[3]。

三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)是中药砒霜的主要有效成分,目前在急性早幼粒细胞白血病的治疗中已经广泛应用,且不少研究也表明了其对于肺癌、肝癌、乳腺癌等实体瘤具有一定的治疗效果^[4]。然而由于其理化特性,ATO 在体内的靶向作用较差,清除速率较快,且其不良反应表现为严重的心脏、肝

肾功能衰竭以及周围组织损伤,故其在实体肿瘤临床治疗的应用一直受到一定限制,且仅在我国被批准用于肝癌治疗^[5]。近年来,纳米载药技术的不断发展为 ATO 经纳米载药治疗实质肿瘤提供了新的思路与方向^[6]。通过纳米载药技术,可以有效地改善 ATO 的递送效率,极大降低其对正常组织的毒性作用,增加其体内释放及作用的半衰期,扩大其在实体肿瘤领域的应用范围^[7]。文章综述了 ATO 抗 HCC 的作用机制,并总结了近 10 年 ATO 经纳米载药在 HCC 领域的前沿载体及应用研究,讨论了其未来在肝癌治疗领域的应用前景及未来研究中可能需要注意的问题,希望能为相关研究工作者带来启发。

1 ATO 的理化性质及其抗肝癌机制

1.1 ATO 的理化性质 ATO 在我国俗称为砒霜,纯净的 ATO 在常温常压下呈白色结晶或粉末状,无臭无味。单质砷无毒,而砷的各类化合物则大多有毒,自然界中存在的 3 价无机砷的毒性是 5 价无机砷的 40 余倍。ATO 在体内的生物半衰期约为 4 d,不同亚基的砷化合物生物半衰期稍有不同,有研究显示

超过 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 ATO 可能会导致严重的毒性作用^[8]。无机砷进入血液后主要在肝脏代谢,经过一系列氧化还原反应及甲基化流程,最终转化为相对稳定的甲基化有机砷化合物,而后经尿液排出体外^[9]。

1.2 ATO 抗肝癌机制 现代研究表明,ATO 可以通过氧化应激、基因毒性、改变信号转导级联和表观遗传修饰直接诱导实体肿瘤细胞凋亡,或者通过抑制血管生成、干扰细胞周期、肿瘤干细胞抑制作用等达到间接抗肿瘤的效果。

1.2.1 诱导肝癌细胞凋亡:一般来说,诱导细胞凋亡存在 2 条通路,即与细胞死亡受体相关的外在通路和与氧化应激、线粒体紊乱或 DNA 损伤相关的内在通路^[10]。Jambrovićs 等^[11]研究表明,ATO 能够通过增加肿瘤细胞中癌症存活蛋白 TG2 降解增强细胞活性氧的生成,进而促进肿瘤细胞凋亡。Li 等^[12]的研究则显示,经 ATO 处理过的人肝癌 HepG2 细胞中活性氧水平、细胞凋亡情况明显高于对照组,而经活性氧清除剂预处理后的 HepG2 细胞凋亡情况明显下降,且其中 p53 基因相关的 mRNA 和蛋白表达同时下降,说明 ATO 可能通过激活 p53 的表达,刺激氧化应激反应,进一步诱导肿瘤细胞凋亡。Zhang 等^[13]发现在经 ATO 处理的 HepG2 和 SMMC-7721 人肝癌细胞凋亡过程中,内质网应激反应的分子标志物 GRP78 表达和 ATO 剂量呈正相关,而参与内质网特异性转录因子 CHOP 的含量显著升高,表明 ATO 可诱导 HCC 细胞发生内质网应激介导的细胞凋亡,而 CHOP 可能在其中发挥重要作用。Sadaf 等^[14]则研究发现,人肝癌细胞 Hep3B 中对抗凋亡蛋白 Bcl-xL 表达与 ATO 干预之间存在时间与剂量上的负相关,且 ATO 对诱导细胞凋亡的调节蛋白 Notch 表达亦有调节作用,能够诱导细胞凋亡,且这种细胞凋亡作用在肿瘤细胞中比正常肝细胞更强。

1.2.2 抗肿瘤血管生成:抗血管生成作用是 ATO 治疗实质肿瘤又一较受公认的机制,其抗血管作用可能与减少肿瘤细胞血管生成因子释放、诱导血管内皮细胞凋亡作用相关^[15]。Zhang 等^[16]研究表明,ATO 能够显著降低胃癌细胞、脐静脉内皮细胞增殖活力,具有抑制肿瘤生长、降低肿瘤转移风险的潜力,其机制可能与上调 FOXO3a 基因表达有关,这为 ATO 应用于血管数量丰富的肝脏肿瘤机制研究提供了参考。Duan 等^[17]探究了 ATO 化疗栓塞对肝癌 VX2 模型兔肿瘤影响情况,并分析其可能机制,结果显示载 ATO 药物微球组相比传统化疗栓塞组血管生成调节因子 HIF-1 α 和 VEGF 表达更低,基质金属蛋白酶 9 水平下降,表明 ATO 具有抗肝癌的作用,其机制可能与抑制金属蛋白酶 9、血管生成调节因子 HIF-1 α 和 VEGF 表达相关。

1.2.3 逆转肿瘤多重耐药:大多数肿瘤经一段时间化疗后易产生耐药性,进而出现细胞凋亡水平下降、存活信号通路活化异常等表现,研究表明肿瘤干细胞与癌症产生化疗耐受、治疗预后不良密切相关^[18]。Wang 等^[19]研究显示,经 ATO 处理后,人肝癌细胞中与 HCC 病情预后相关的最小染色体维护蛋白 (MCM)7 受到明显抑制,并通过进一步研究发现 ATO 可能通过抑制血清反应因子 (SRF) 与 MCM7 复合物的转录活性来下调 MCM7 的转录,进而起到抑制肿瘤干细胞的作用。Wang 等^[20]研究发现,ATO 能够对人肝癌多药耐药细胞株的肿瘤干细胞特

性产生抑制效应,其机制则可能与降低 NF- κ B 的表达或激活,进而调控 miR-148a 的表观遗传,抑制耐药细胞肿瘤干细胞样表型相关。Qiu 等^[21]的研究则认为 ATO 能够起到 NF- κ B 抑制作用,抑制 14-3-3 η mRNA 转录,并能够直接与 14-3-3 η 蛋白结合,增强其降解速率,进而靶向打破 14-3-3 η /NF- κ B 反馈环,这可能在逆转多药耐药肝癌细胞耐药性中起到重要作用。

2 用于 HCC 治疗的 ATO 纳米载体

近年来纳米医学的快速发展,为 ATO 治疗肿瘤开辟了新思路。通过纳米载药技术,ATO 的载药效率、药物靶向选择性、药物代谢和肿瘤细胞中的药物蓄积率等治疗潜力得到显著提升。目前在 HCC 治疗方面具有较大应用潜力的纳米载体包括脂质体、高分子聚合物、白蛋白载体、介孔二氧化硅、磁性金属氧化物、金属有机杂化纳米载体等。

2.1 脂质体 脂质体 (Liposome) 是最常用的纳米药物载体,也是首个用于癌症治疗的纳米颗粒^[22]。传统脂质体在封装 ATO 后稳定性差,易发生药物渗出,而砷酸脂质体和亚砷酸—金属离子混合脂质体封装策略则有望解决这一问题^[23]。砷酸脂质体 (arsenoliposome) 是含砷酸脂的一类脂质纳米分子,能够通过脂质体类似合成工艺制备。Finke 等^[24]的研究显示砷酸脂质体对于人肝癌细胞 HepG2 具有强烈的抑制作用。Zagana 等^[25]则制备了一种新型砷酸脂质体,并探究其稳定性及细胞毒性,结果显示其制备的 Treg-砷酸脂质体与传统砷酸脂质体的稳定性类似,对于小鼠黑色素瘤细胞、人喉癌细胞和人胚胎肾细胞均具有细胞毒性,而其对肿瘤细胞表现出比正常细胞更强的细胞毒性。Jin 等^[26]利用在特定 pH 和温度条件下质子化弱酸易流出脂质膜,而亚砷酸则易和金属离子生成沉淀这一特性,成功制备了脂质体包被的砷锰复合物 (LP@ MnAsx),且发现其对于人肝癌 HepG2 细胞的细胞毒性明显强于正常 LO2 肝细胞,在药代动力学上也比单纯使用 ATO 更具优势。

2.2 聚合物纳米载体 聚合物纳米载体是一类外壳亲水、内核疏水的双层球状结构纳米分子,其作为药物载体具有毒性低、降解性好、生物相容性广和药物吸收作用强等优势^[27]。Song 等^[28-29]分别设计并制备了由乳酸和壳聚糖衍生物修饰的聚乳酸—羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米载体,分别解决了药物递送效率低和传统 PLGA 降解导致的酸性环境问题。而后,其团队在之前工作基础上又设计并合成了一种通过改变聚壳糖上巯基含量调节 ATO 载药量的硫醇化修饰壳聚糖聚合物纳米颗粒,其具有较均匀的尺寸、良好的分散性和优秀的悬浮稳定性,能显著提高 ATO 在肝癌细胞和肿瘤部位的蓄积,延长 ATO 在体内的循环时间,并对正常细胞具有较低的细胞毒性^[29]。Yin 等^[30]则制备了一种能够特异性靶向结合 HCC 细胞的,由抗 VEGF 抗体修饰的聚乳酸纳米颗粒,其相对于传统聚合物载体具有更高的肿瘤位点富集率和肿瘤生长抑制效果。

2.3 二氧化硅纳米载体 二氧化硅纳米颗粒具有稳定性好、孔径均匀、负载率高等优点,且能够通过表面修饰进而锚定装载包含 ATO 在内的各类治疗分子^[31]。Jiang 等^[32]通过表面修饰介孔二氧化硅并枝接聚乙二醇 (PEG),成功制备了一种能由 pH 触发药物递送的 ATO-MSN,其能够诱导肝癌细胞凋亡,

并降低 ATO 对正常组织的毒性,或可用于肝癌治疗。Huang 等^[33]研制了一种负载砷锌络合物的二氧化硅纳米颗粒,发现其通过激活 SHP-1/JAK2/STAT3 信号通路,显著抑制了肝癌细胞的生长和转移,并能够提高 ATO 抗肿瘤效率、减少毒副作用。Chi 等^[34]开发了一种承载砷镍络合物,经表面修饰的核壳结构新型磁性大孔介孔二氧化硅载体,其可在酸性环境中实现 ATO 的控释,有效产生对肝癌细胞的杀灭作用。

2.4 其他纳米载体 目前其他承载 ATO 的纳米载体有蛋白质载体、金属氧化物载体、金属—有机杂化载体等^[35-36]。实体肿瘤领域应用较多的蛋白质载体是白蛋白纳米颗粒,其具有较长的血浆半衰期,易在炎性病灶和恶性组织中沉积^[37]。Zhang 等^[38]研制合成了一种以人血清白蛋白分子为模板的 pH 响应型 ATO 纳米蛋白载体,其具有可靠的肿瘤靶向性、pH 敏感性和生物相容性。金属氧化物载体具有利用外部磁场引导进而向肿瘤聚集的优势^[39]。Liu 等^[40]设计了一种承载 ATO 的氧化铁纳米颗粒(AFN@CM),并验证了其能够通过 ATO-Fe₃O₄ 协同诱导铁凋亡作用抑制肝癌 SK-HEP-1、Hep3B 细胞生长。金属—有机杂化载体(NMOFs)尺寸可控性强、结构可变量高、内表面积大,是新型的纳米药物载体^[41]。Chen 等^[42]构建的搭载砷的沸石咪唑酸框架-8(As@ZIF-8)纳米粒子具有比游离 ATO 更强的肝脏肿瘤抑制作用和抗残余肿瘤生长转移作用。Celaya-Azcoaga 等^[43]开发了 2 种高效负载亚砷酸盐的新型巯基琥珀酸—锆有机金属杂合纳米载药框架(C4-Zr-MOFs),该框架能够在类肿瘤微环境的酸性条件下快速释放亚砷酸,并在体外展现出显著的抗肿瘤作用,具有抗肝癌应用前景。

3 ATO 经纳米载药治疗 HCC 的临床应用研究

尽管纳米载药基础研究成果喜人,各种纳米载体颗粒也都各具优势,但目前仅有少数纳米载体可用于肿瘤临床治疗,相关临床研究也十分有限。Duan 等^[44]开展了一项载 ATO 微球经肝动脉化疗栓塞(CBATO-TACE)治疗巨大肝癌的前瞻性研究,结果显示同传统动脉化疗栓塞术(cTACE)相比,CBATO-TACE 组患者的无进展生存期、总存活率更高,不良事件发生率更少,且能够在一定程度上减少肝外侧动脉生成和肝外肺转移,表明与 cTACE 相比,CBATO-TACE 对巨大肝癌患者的治疗效果更好,安全性相似。Liu 等^[45]则评价了载 ATO 微球栓塞联合微波消融对早期小肝癌患者的治疗价值,结果显示同单纯微波消融组相比,联合治疗组患者的疾病控制率更好,无进展生存期更长,总存活率更高。

4 小结与展望

HCC 具有较高的发病率和病死率,确诊后的 5 年生存率较低,而 ATO 作为一种治疗急性早幼粒细胞白血病的成熟药物,多项研究已证明其对 HCC 治疗有效,其机制可能同诱导细胞凋亡、抗肿瘤血管生成和逆转肿瘤耐药相关^[46]。同时,与游离使用 ATO 相比,基于纳米载药的 ATO 给药克服了其体内药物清除快和组织分布特异性差等缺点,通过对纳米载体的表面修饰,能够达到选择性富集、药物控释等效果,具有更安全、更有效、更具靶向性等优势,未来应用潜力较大。然而,尽管各类纳米载体研究成果连连,不断有新的能够承载 ATO 的纳米载体被

设计、开发、合成出来,目前还几乎没有真正经批准应用于治疗 HCC 的 ATO 纳米载体,研究成果转化程度不高,体内临床研究更是少之又少。未来如何将 ATO 经纳米载药应用于临床,将研究成果成功转化,并建立起一套科学合理的应用标准与指南,是亟需进一步思考和解决的问题。

参考文献

- [1] 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: A cancer journal for clinicians, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017; A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet (London, England), 2019, 394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30427-1.
- [3] Qu J, Kalyani FS, Liu L, et al. Tumor organoids: Synergistic applications, current challenges, and future prospects in cancer therapy [J]. Cancer Communications (London, England), 2021, 41(12): 1331-1353. DOI: 10.1002/cac.2.12224.
- [4] Yu M, Zhang Y, Fang M, et al. Current advances of nanomedicines delivering arsenic trioxide for enhanced tumor therapy [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(4): 743. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040743.
- [5] Ro SH, Bae J, Jang Y, et al. Arsenic toxicity on metabolism and autophagy in adipose and muscle tissues [J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2022, 11(4): 689. DOI: 10.3390/antiox11040689.
- [6] Fu S, Li G, Zang W, et al. Pure drug nano-assemblies: A facile carrier-free nanoplatform for efficient cancer therapy [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2022, 12(1): 92-106. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.08.012.
- [7] Qiu C, Xia F, Zhang J, et al. Advanced strategies for overcoming Endosomal/Lysosomal barrier in nanodrug delivery [J]. Research (Washington, DC), 2023, 6: 0148. DOI: 10.34133/research.0148.
- [8] Renu K, Saravanan A, Elangovan A, et al. An appraisal on molecular and biochemical signalling cascades during arsenic-induced hepatotoxicity [J]. Life sciences, 2020, 260: 118438. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118438.
- [9] Hu Y, Li J, Lou B, et al. The role of reactive oxygen species in arsenic toxicity [J]. Biomolecules, 2020, 10(2): 240. DOI: 10.3390/biom10020240.
- [10] Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2020, 21(11): 678-695. DOI: 10.1038/s41580-020-0270-8.
- [11] Jambrovics K, Póliska S, Scholtz B, et al. ATO increases ROS production and apoptosis of cells by enhancing calpain-mediated degradation of the cancer survival protein TG2 [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(13): 10938. DOI: 10.3390/ijms241310938.
- [12] Li X, Sun D, Zhao T, et al. Long non-coding RNA ROR confers arsenic trioxide resistance to HepG2 cells by inhibiting p53 expression [J]. European Journal of Pharmacology, 2020, 872: 172982. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.172982.

- [13] Zhang XY, Yang SM, Zhang HP, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates the arsenic trioxide-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2015, 68: 158-165. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.09.009.
- [14] Sadaf N, Kumar N, Ali M, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis and inhibits the growth of human liver cancer cells [J]. Life Sciences, 2018, 205: 9-17. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.05.006.
- [15] Sun Z, Cao Y, Xing Y, et al. Antiangiogenic effect of arsenic trioxide in HUVECs by FoxO3a-regulated autophagy [J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2021, 35 (5) : e22728. DOI: 10.1002/jbt.22728.
- [16] Zhang L, Liu L, Zhan S, et al. Arsenic trioxide suppressed migration and angiogenesis by targeting FOXO3a in gastric cancer cells [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19 (12) : 3739. DOI: 10.3390/ijms19123739.
- [17] Duan X, Li H, Han X, et al. Antitumor properties of arsenic trioxide-loaded CalliSpheres(®) microspheres by transarterial chemoembolization in VX2 liver tumor rabbits; Suppression of tumor growth, angiogenesis, and metastasis and elongation of survival[J]. American Journal of Translational Research, 2020, 12 (9) : 5511-5524.
- [18] Jeng KS, Chang CF, Sheen IS, et al. Cellular and molecular biology of cancer stem cells of hepatocellular carcinoma [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24 (2) : 1417. DOI: 10.3390/ijms24021417.
- [19] Wang HY, Zhang B, Zhou JN, et al. Arsenic trioxide inhibits liver cancer stem cells and metastasis by targeting SRF/MCM7 complex [J]. Cell Death & Disease, 2019, 10 (6) : 453. DOI: 10.1038/s41419-019-1676-0.
- [20] Wang Y, Jiang F, Jiao K, et al. De-methylation of miR-148a by arsenic trioxide enhances sensitivity to chemotherapy via inhibiting the NF-κB pathway and CSC like properties [J]. Experimental Cell Research, 2020, 386 (2) : 111739. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111739.
- [21] Qiu Y, Dai Y, Zhang C, et al. Arsenic trioxide reverses the chemoresistance in hepatocellular carcinoma; A targeted intervention of 14-3-3η/NF-κB feedback loop [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research; CR, 2018, 37 (1) : 321. DOI: 10.1186/s13046-018-1005-y.
- [22] Li Y, Zhang R, Xu Z, et al. Advances in nanoliposomes for the diagnosis and treatment of liver cancer [J]. International Journal of Nanomedicine, 2022, 17: 909-925. DOI: 10.2147/ijn.S349426.
- [23] Mourtas S, Papadia K, Kordopati GG, et al. Synthesis of novel arsonolipids and development of novel arsonoliposome types[J]. Pharmaceutics, 2022, 14 (8) : 1649. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081649.
- [24] Finke H, Wandt VK, Ebert F, et al. Toxicological assessment of arsenic-containing phosphatidylcholines in HepG2 cells[J]. Metallomics: Integrated Biometal Science, 2020, 12 (7) : 1159-1170. DOI: 10.1039/d0mt00073f.
- [25] Zagana P, Mourtas S, Basta A, et al. Preparation, physicochemical properties, and in vitro toxicity towards cancer cells of novel types of arsonoliposomes [J]. Pharmaceutics, 2020, 12 (4) : 327. DOI: 10.3390/pharmaceutics12040327.
- [26] Jin Z, Yi X, Yang J, et al. Liposome-coated arsenic-manganese complex for magnetic resonance imaging-guided synergistic therapy against carcinoma [J]. International Journal of Nanomedicine, 2021, 16: 3775-3788. DOI: 10.2147/ijn.S313962.
- [27] Bhaladhare S, Bhattacharjee S. Chemical, physical, and biological stimuli-responsive nanogels for biomedical applications (mechanisms, concepts, and advancements) : A review [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 226: 535-553. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.12.076.
- [28] Song X, Wang J, Xu Y, et al. Surface-modified PLGA nanoparticles with PEG/LA-chitosan for targeted delivery of arsenic trioxide for liver cancer treatment; Inhibition effects enhanced and side effects reduced [J]. Colloids and Surfaces B, Biointerfaces, 2019, 180: 110-117. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.04.036.
- [29] Song X, Wu J, Song W, et al. Thiolated chitosan nanoparticles for stable delivery and smart release of As (2) O (3) for liver cancer through dual actions [J]. Carbohydrate polymers, 2023, 303: 120462. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.120462.
- [30] Yin XB, Wu LQ, Huang MW, et al. Humanized anti-VEGFR-2 ScFv-As2O3-stealth nanoparticles, an antibody conjugate with potent and selective anti-hepatocellular carcinoma activity [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2014, 68 (5) : 597-602. DOI: 10.1016/j.biopha.2014.04.006.
- [31] Heidari R, Assadollahi V, Khosravian P, et al. Engineered mesoporous silica nanoparticles, new insight nanoplatfroms into effective cancer gene therapy [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 253 (Pt 4) : 127060. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127060.
- [32] Jiang L, Wang X, Raza F, et al. PEG-grafted arsenic trioxide-loaded mesoporous silica nanoparticles endowed with pH-triggered delivery for liver cancer therapy [J]. Biomaterials Science, 2023, 11 (15) : 5301-5319. DOI: 10.1039/d3bm00555k.
- [33] Huang Y, Zhou B, Luo H, et al. ZnAs@SiO(2) nanoparticles as a potential anti-tumor drug for targeting stemness and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma via SHP-1/JAK2/STAT3 signaling [J]. Theranostics, 2019, 9 (15) : 4391-4408. DOI: 10.7150/thno.32462.
- [34] Chi X, Zhang R, Zhao T, et al. Targeted arsenite-loaded magnetic multifunctional nanoparticles for treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Nanotechnology, 2019, 30 (17) : 175101. DOI: 10.1088/1361-6528/aaff9e.
- [35] 曹丹, 李蒙蒙, 齐越. 纳米载体介导的药物递送在阿尔茨海默病治疗中的研究进展[J]. 中国当代医药, 2023, 30 (9) : 28-33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.09.008.
- [36] 林榕生, 吴楚海, 王涛, 等. 索拉非尼联合三氧化二砷对肝癌表面耐药蛋白 P-糖蛋白表达的影响及疗效观察[J]. 河北医药, 2020, 42 (5) : 710-713. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.05.016.
- [37] Katouzian I, Jafari SM. Protein nanotubes as state-of-the-art nanocarriers: Synthesis methods, simulation and applications [J]. Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society, 2019, 303: 302-318. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.04.026.
- [38] Zhang K, Li D, Zhou B, et al. Arsenite-loaded albumin

- nanoparticles for targeted synergistic chemo-photothermal therapy of HCC [J]. *Biomaterials Science*, 2021, 10(1): 243-257. DOI: 10.1039/d1bm01374b.
- [39] De la Encarnación C, Jimenez de Aberasturi D, Liz-Marzán LM. Multifunctional plasmonic-magnetic nanoparticles for bioimaging and hyperthermia [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022, 189: 114484. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114484.
- [40] Liu J, Li X, Chen J, et al. Arsenic-loaded biomimetic iron oxide nanoparticles for enhanced ferroptosis-inducing therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, 15(5): 6260-6273. DOI: 10.1021/acsami.2c14962.
- [41] Li Q, Liu Y, Zhang Y, et al. Immunogenicity-boosted cancer immunotherapy based on nanoscale metal-organic frameworks [J]. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 2022, 347: 183-198. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.003.
- [42] Chen X, Huang Y, Chen H, et al. Augmented EPR effect post IRFA to enhance the therapeutic efficacy of arsenic loaded ZIF-8 nanoparticles on residual HCC progression [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 34. DOI: 10.1186/s12951-021-01161-3.
- [43] Celaya-Azcoaga L, Crespi A, Shepard W, et al. Metal-organic chelator frameworks for arsenic-based cancer treatment [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2025, 691: 137335. DOI: 10.1016/j.jcis.2025.137335.
- [44] Duan X, Li H, Chen P, et al. Transcatheter arterial chemoembolization using CalliSpheres beads loaded with arsenic trioxide for unresectable large or huge hepatocellular carcinoma: A prospective study [J]. *European Radiology*, 2023. DOI: 10.1007/s00330-023-10097-1.
- [45] Liu J, Zhang W, Lu H, et al. Drug-eluting bead trans-arterial chemoembolization combined with microwave ablation therapy vs. microwave ablation alone for early stage hepatocellular carcinoma: A preliminary investigation of clinical value [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2022, 148(7): 1781-1788. DOI: 10.1007/s00432-021-03760-x.
- [46] 李美芳, 沈伟强. FeS-PEG 载药纳米颗粒对肿瘤细胞杀伤作用的研究 [J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(11): 1221-1225. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.19.

(收稿日期: 2025-02-26)

(上接 1011 页)

- [37] O'Donoghue ML, G López JA, Knusel B, et al. Study design and rationale for the OCEAN(a)-DOSE (Olpasiran trials of Cardiovascular Events And Lipoprotein(a) reduction-DOSE Finding Study) Trial [J]. *Am Heart J*, 2022, 251: 61-69. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.05.004.
- [38] O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(20): 1855-1864. DOI: 10.1056/NEJMoa2211023.
- [39] Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a): A randomized dose-ascending clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(21): 2075-2083. DOI: 10.1001/jama.2023.21835.
- [40] Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels [J]. *JAMA*, 2022, 327(17): 1679-1687. DOI: 10.1001/jama.2022.5050.
- [41] Rikhi R, Shapiro MD. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: The big step forward in lipid control [J]. *European Cardiology*, 2023, 18: e45. DOI: 10.15420/ecr.2023.14.
- [42] Sinha M, Maged R, Tarar P, et al. Efficacy of traditional anti-lipidemic drugs in lowering lipoprotein(a) levels: A systematic review [J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e69824. DOI: 10.7759/cureus.69824.
- [43] Qi L, Liu D, Qu Y, et al. Tafocicimab in Chinese patients with hypercholesterolemia (CREDIT-4): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *JACC Asia*, 2023, 3(4): 636-645. DOI: 10.1016/j.jacasi.2023.04.011.
- [44] 任园园, 程功, 冯盼盼, 等. 血脂异常治疗进展: 新型药物及新观点 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(4): 1-7. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.099.
- [45] 赵泳捷, 林泽阳, 冯高科, 等. 依洛尤单抗注射液对急性心肌梗死患者血脂、肝肾功能、心功能的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(12): 1413-1418. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.002.
- [46] 郑方芳, 邓琴琴, 熊芳芳, 等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂通过降低血管细胞黏附分子-1 减缓载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化进展 [J]. *中国当代医药*, 2024, 31(16): 20-25. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.16.006.
- [47] 张亮, 刘建正, 李迎, 等. PCSK9 抑制剂在不同危险分层动脉粥样硬化性心血管疾病 PCI 术后的应用价值 [J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(5): 64-67, 82. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.05.014.

(收稿日期: 2025-03-09)