

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

纳米医学技术引导下的口腔癌诊治研究进展

刘世琦, 葛立宏, 曾素娟

引用本文:

刘世琦, 葛立宏, 曾素娟. 纳米医学技术引导下的口腔癌诊治研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(2): 205–208.

LIU Shiqi, GE Lihong, ZENG Sujuan. Research Progress on Diagnosis and Treatment of Oral Cancer Guided by Nanomedicine Technology[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(2): 205–208.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0633>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于纳米材料的刺激响应策略在肿瘤治疗中的研究进展

Progress of Stimulation Response Strategy Based on Nanomaterials in Tumor Therapy

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 841–846 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0285>

前列腺癌患者第二原发癌的研究进展

The Second Primary Cancers in Patients with Prostate Cancer: An Update

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 567–569 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1629>

口腔鳞癌MicroRNA-150表达及其与肿瘤相关巨噬细胞的相关性

Relationship Between Expression of MicroRNA-150 and Tumor-associated Macrophages in Oral Squamous Cell Carcinoma

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 996–999 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0931>

卵巢癌血清新型肿瘤标志物研究与应用现况

Research and Application of New Serum Tumor Markers in Ovarian Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(9): 631–635 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0078>

靶向超声造影剂在癌症诊疗中的应用前景

Application Perspectives of Targeted Ultrasound Contrast Agents in Diagnosis and Therapy of Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(5): 360–364 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.05.010>



杂志官网



微信公众号

纳米医学技术引导下的口腔癌诊治研究进展

刘世琦综述, 葛立宏, 曾素娟审校

Research Progress on Diagnosis and Treatment of Oral Cancer Guided by Nanomedicine Technology

LIU Shiqi, GE Lihong, ZENG Sujuan

Department of Pediatric Dentistry, Affiliated Stomatology Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Key Laboratory of Basic and Applied Research of Oral Regenerative Medicine, Guangzhou 510182, China

Corresponding Author: GE Lihong, E-mail: gelh0919@126.com; ZENG Sujuan, E-mail: 13922265473@163.com

Abstract: Squamous cell carcinoma of the head and neck is the sixth most common cancer in the world, 40% of which occurs in the oral cavity. Although the level of early diagnosis and treatment of oral cancer has been significantly improved, the 5-year survival rate of advanced patients is still low. Nanomedical technology has the ability to efficiently deliver drugs, nucleic acids and contrast agents, enhance the tolerance of patients and improve the quality of life while improving the accuracy of diagnostic technology and the efficacy of chemotherapeutic drugs, thus providing a broad prospect for the diagnosis and treatment of oral cancer. This paper reviews the research progress of the application of nanomedical technology in both diagnosis and treatment of oral cancer.

Key words: Nanomedicine; Oral cancer; Diagnosis; Treatment

Funding: Science and Technology Program of Liwan Guangzhou, China (No. 201904005); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province, China (No. 2020A1414010329)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘 要: 头颈部鳞状细胞癌是全球第六大最常见癌症, 其中40%发生于口腔。尽管口腔癌的早期诊断和治疗水平已得到明显改善, 但晚期患者5年生存率仍然较低。纳米医学技术具有高效递送药物、核酸和造影剂的能力, 在提高诊断技术准确性和化疗药物疗效的同时能够增强患者的耐受性及改善生存质量, 这为口腔癌的诊治提供了广阔的前景。本文将综述纳米医学技术应用于口腔癌诊治与研究中的研究进展。

关键词: 纳米医学; 口腔癌; 诊断; 治疗

中图分类号: R739.8

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

癌症是人类健康的第一大杀手^[1]。头颈部鳞状细胞癌是全球第六大最常见癌症, 其中40%发生于口腔^[2]。口腔癌的治疗方法主要由临床分期决定, 早期治疗包括手术或放射治疗, 而晚期治疗主要采取以手术-化疗-放疗为主的综合序列治疗^[3]。晚期口腔癌患者5年生存率较低, 主要原因与口腔癌早期诊断困难、治疗后易复发、全身不良反应大等有

关^[4], 如何实现口腔癌的早期诊断与有效治疗已成为目前亟待解决的临床难题。纳米医学是用纳米技术解决医学问题的学科, 其具有高效递送药物、核酸和造影剂的能力, 能够在提高诊断技术准确性和化疗药物疗效的同时增强癌症患者的耐受性及改善生存质量, 本文将从基于纳米医学技术的口腔癌诊断、治疗、诊疗一体化等方面作一综述, 旨在综述纳米医学技术在口腔癌诊断与治疗中的研究进展。

1 基于纳米医学技术的口腔癌诊断

世界卫生组织将早期筛查作为预防和控制口腔癌的首要目标, 有充分证据表明, 早期诊断有助于降低口腔癌的发病率和死亡率^[5]。大多数诊断方法只有在口腔癌完全进展后才能加以识别。传统的非侵入性方法(如活体染色、脱落细胞学等)因敏感度和特异性不足而受到限制^[6]。目前, 组织活检仍然是口腔癌诊断的金标准, 但侵入性筛查技

收稿日期: 2020-06-08; 修回日期: 2020-11-14

基金项目: 广州市荔湾区科技计划项目(201904005); 广东省科技计划项目(2020A1414010329)

作者单位: 510182 广州, 广州医科大学附属口腔医院(儿童口腔病学教研室)

通信作者: 葛立宏(1952-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事口腔医学研究, E-mail: gelh0919@126.com; 曾素娟(1970-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事口腔医学研究, E-mail: 13922265473@163.com

作者简介: 刘世琦(1995-), 女, 硕士在读, 医师, 主要从事口腔医学研究

术费力、耗时且创伤极大。为了探索非侵入性、高敏感度和高特异性的口腔癌诊断技术,不同类型的纳米粒子作为特异性造影剂被诸多学者研究。

1.1 影像检测

传统造影剂因生物利用度低、靶向性差等缺点致使成像效果不理想。近年来纳米技术发展迅速,纳米粒子由于尺寸小、表面易于修饰而被开发用于癌症成像等生物学领域。Shanavas等^[7]将偶联叶酸、壳聚糖的磁性聚乳酸-羟基乙酸 (poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA) 纳米粒子作为核磁共振成像造影剂,结果显示口腔表皮样癌细胞被叶酸-壳聚糖包被的纳米粒子处理后所需的T2弛豫时间明显短于未包被或仅壳聚糖包被的纳米粒子组,叶酸受体靶向组的成像对比度显著优于非靶向组,利于早期口腔癌的检测。

除此以外,贵金属纳米粒子如金纳米颗粒不仅合成方法简单、产率高,而且具有化学性质稳定、表面等离子共振性质可调节等特点,在癌症的诊断和治疗方面具有巨大的潜力。表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 在口腔癌前病变中表达增加,其精确检测有助于口腔癌的早期筛选^[8]。Ankri等^[9]将偶联抗EGFR多克隆抗体的金纳米棒与空气扫描电子显微镜联合,结果显示金纳米棒从肿瘤组织至正常上皮间呈梯度扩散,精确度缩窄至肿瘤边缘的1 mm范围。继这一研究后,该团队发现使用此造影剂时高光谱显微镜的反射光谱强度在正常组织中最低,随组织增生程度的加深而不断增强,因此能够明显区分出正常组织与异型增生病变^[10]。基于纳米粒子的高成像对比度和分辨率在口腔肿瘤边界检测及良恶性病变鉴别等方面有较大应用潜力。

1.2 生物标志物检测

口腔癌生物标志物的检测介质包括唾液和血液等,其中唾液检测具有简便、无创、准确等优点。纳米检测系统是将生物标志物的检测敏感度提高到纳米级的新型非侵入性检测技术。酶联免疫吸附检测 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 是一种用于判断特定靶蛋白是否存在的实验技术,Chakraborty等^[11]在常规ELISA试剂盒中掺入金纳米棒或金纳米球后对口腔鳞癌患者唾液中骨桥蛋白的检测限分别为0.03 ng/ml或0.02 ng/ml,显著低于常规试剂盒的检测限 (0.14 ng/ml),改良版试剂盒的敏感度得到极大程度提高。生物传感器是一种对生物物质敏感并将其浓度转换为电信号进行检测的仪器,Kumar等^[12]采用纳米氧化锆

修饰还原氧化石墨烯后,将其用于优化生物传感器,对口腔鳞癌患者唾液中的细胞角蛋白片段CYFRA-21-1进行检测,与未优化的生物传感器比,优化的传感器具有更宽的线性检测范围、更高的敏感度和更低的检测限。该团队后续开发的纳米氧化钪修饰的生物传感器对CYFRA-21-1的线性检测范围为0.01~50 ng/ml,敏感度为226 Ω -ml/ng,检出限为0.01 ng/ml,改良后生物传感器检测效率较前大幅提升^[13]。由于拉曼散射效应极弱,拉曼光谱的应用与发展受到限制,金或银纳米颗粒表面吸附分子可以将拉曼信号增强 $10^5 \sim 10^{14}$ 倍,表面增强拉曼光谱 (surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS) 是一种检测生物标志物的新兴方法,因敏感度高已应用于肿瘤的诊断^[14]。Han等^[15]将金纳米颗粒与寡核苷酸偶联,以孔雀绿异硫氰酸酯作为拉曼报告分子,使用SERS检测口腔癌唾液样品中S100钙结合蛋白P,其mRNA的检测限低至1.1 nmol/L。

血液是口腔癌另一重要的生物标志物介质,Tan等^[14]使用SERS分析混有金纳米颗粒的口腔癌患者血清样品分子结构与成分时,敏感度达80.7%,特异性达84.1%。Xue等^[16]利用SERS对135例混有金纳米颗粒的口腔癌患者血清样品进行肿瘤分类与分期,与组织活检对比,其准确度达到85%以上。此外,Madathil等^[17]采用叶状二氧化钛纳米和银纳米颗粒优化SERS后对37例患者的口腔组织病理切片进行分类,准确率达97.24%。由此可见,纳米粒子能够提高SERS对生物标志物的检出准确性。

2 基于纳米医学技术的口腔癌治疗

2.1 化学疗法

口腔鳞状细胞癌的化学预防包括用于逆转、预防或抑制癌前细胞恶性转化的药物,其中天然植物化合物因丰富的生物活性及药用价值而备受关注^[18],有学者尝试将纳米医学技术与天然植物化合物结合用于口腔癌治疗。Mazzarino等^[19]开发了一种包覆壳聚糖载姜黄素的聚乙内酯黏膜粘附式纳米粒子,其细胞毒性远远低于游离的姜黄素。Cacciotti等^[20]制备了包覆壳聚糖载18- β -甘草次酸的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒子,其对人牙龈成纤维细胞无毒性作用,对人口腔鳞状癌细胞的半数抑制浓度低至200 μ mol/L。Yakop等^[21]将3 μ g/ml的忧遁草提取物负载于银纳米颗粒后,发现其对小鼠胚胎成纤维细胞无毒性,但能够诱导90%人口腔鳞癌细胞的凋亡。

相较于天然植物化合物,合成化学药物如多西他赛、顺铂等结构简单且作用机制明确,但易导致

不良反应和多重耐药性。基于高载药能力, 纳米颗粒利于化学药物在肿瘤部位的积累, 能减少化疗药物的全身不良反应。Gupta等^[22]合成了载有多西他赛的PLGA纳米颗粒, 其对口腔鳞癌细胞的毒性远大于游离的多西他赛。Wang等^[23]发现口腔鳞癌细胞摄取负载顺铂的聚乙二醇、PLGA/NR7靶向性纳米颗粒强于非靶向性纳米颗粒, 靶向纳米颗粒对癌细胞的杀伤能力更高。由此可见, 纳米医学技术与化学疗法联合应用, 可显著增强药物的疗效, 降低不良反应, 这为口腔癌治疗增添了新的选择。

2.2 光学疗法

光学疗法是一种新兴的肿瘤治疗方法, 包括光动力疗法和光热疗法。光动力疗法对肿瘤细胞的杀伤具有特异性和敏感度, Uppal等^[24]发现与游离玫瑰红相比, 偶联玫瑰红的二氧化硅纳米颗粒对口腔癌、乳腺癌细胞的光毒性更强。Lucky等^[25]合成的抗EGFR偶联聚乙二醇、二氧化钛纳米颗粒对高表达EGFR的口腔癌细胞有明显杀伤作用, 结果表明与传统光动力疗法相比, 结合纳米颗粒的近红外光动力疗法可显著延迟肿瘤生长, 并大幅提高荷瘤裸鼠的存活率。

光热疗法是在近红外光照射下, 借助光敏剂将光能转化为热能杀死癌细胞的一种治疗方法。Mehdizadeh等^[26]发现单独使用激光或叶酸偶联的金纳米棒对人表皮样癌细胞无毒性作用, 但两者联合时对口腔癌细胞的杀伤率达56%。随后, 该团队发现使用高辐射X射线时, 低浓度叶酸偶联的金纳米棒也可作为良好的放射增敏剂^[27]。Hosseini等^[28]发现镀金的氧化铁纳米粒子同样是一种具有潜力的放射增敏剂, 与单独光热疗法或放射治疗比, 两者联合使用时口腔表皮样癌细胞的存活率最低。

有研究团队尝试探索光动力疗法和光热疗法联合应用在口腔癌治疗的效果。Chu等^[29]发现在飞秒激光照射下, 基于金纳米环在波长为1064 nm处的局域表面等离子体共振效应, 联合光热疗法和光动力疗法可有效灭活口腔癌细胞。Wang等^[30]将玫瑰红偶联的金纳米棒应用到仓鼠颊囊口腔癌模型, 与单一的光动力或光热疗法相比, 光动力和光热疗法联合对口腔癌的治疗效果更好。

2.3 基因疗法

目前基因治疗已应用于口腔癌, 但是治疗效果差且不良反应大, 纳米医学技术恰好可以解决这一难题。Chen等^[31]发现茴香酰胺靶向的脂质-钙-磷酸酯纳米颗粒可实现缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) siRNA的有效递送, 10

天后小鼠异位移植瘤体积消减约40%。Wang等^[32]开发了负载多耐药基因1 (multi-drug resistance gene, MDR1) siRNA、阿霉素的聚乙烯亚胺修饰的介孔二氧化硅纳米颗粒, 转染该纳米颗粒后口腔鳞癌多药耐药细胞的MDR1基因表达下调, 癌细胞凋亡。在荷瘤裸鼠模型中, 相较于未修饰MDR1基因组, 基因修饰组肿瘤生长速度减缓且体积显著减小。

3 基于纳米医学技术的口腔癌诊疗一体化

在传统的临床医疗中, 先诊断、后治疗的分时段分次医疗模式过程繁琐, 为了整合疾病的诊断和治疗的过程, 诊疗一体化作为一种全新的医疗理念被提出。Xiong等^[33]制备的负载吲哚菁绿、全氟己烷、阿霉素的多功能靶向聚合物纳米颗粒具有优异的光声成像特性和光热治疗能力, 能有效抑制舌鳞状细胞癌家兔模型中转移淋巴结的生长。Wang等^[34]合成了一种透明质酸修饰负载顺铂的TQTPA多模式纳米颗粒, 在近红外光照射下, 通过近红外荧光染料 (IR-808) 绘制的裸鼠原位舌癌和转移淋巴结的轮廓可精确至1 mm, 在淋巴结转移检测和化学光热联合疗法中应用前景广阔。基于纳米医学技术的口腔癌诊疗一体化的理念较大程度提升了口腔癌诊治的精准性。

4 研究展望

纳米医学技术在乳腺癌等癌症的诊断、治疗中已得到广泛研究, 但在口腔癌中的诊治目前正处于临床研究阶段。为了更好地评估纳米医学技术在口腔癌诊治中的应用潜力, 特别是针对转移瘤, 应建立和使用更合适的口腔癌动物模型 (如原位、转移模型) 深入研究。此外, 未来还需评估更完善的纳米技术应用于口腔癌诊治的效果。新一代的纳米医学技术有望提高纳米颗粒基础药物递送的能力, 并应对癌症转移、耐药等挑战。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(5): 401-421.
- [4] 胡慧珍, 王世琴, 孙贵军, 等. 口腔鳞状细胞癌外泌体mRNA表达图谱分析[J]. 口腔医学研究, 2018, 34(9): 943-947. [Hu HZ, Wang SQ, Sun GJ, *et al.* Analysis of mRNA Expression of

- Exosomes Derived from Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. Kou Qiang Yi Xue Yan Jiu, 2018, 34(9): 943-947.]
- [5] Petersen PE. Oral cancer prevention and control-The approach of the World Health Organization[J]. Oral Oncol, 2009, 45(4-5): 454-460.
 - [6] Sekine J, Nakatani E, Hideshima K, *et al.* Diagnostic accuracy of oral cancer cytology in a pilot study[J]. Diagn Pathol, 2017, 12(1): 27.
 - [7] Shanavas A, Sasidharan S, Bahadur D, *et al.* Magnetic core-shell hybrid nanoparticles for receptor targeted anti-cancer therapy and magnetic resonance imaging[J]. J Colloid Interf Sci, 2017, 486: 112-120.
 - [8] Patrikidou A, Valeri RM, Kitikidou K, *et al.* Introducing Cytology-Based Theranostics in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Pilot Program[J]. Pathol Oncol Res, 2016, 22(2): 401-411.
 - [9] Ankri R, Ashkenazy A, Milstein Y, *et al.* Gold Nanorods Based Air Scanning Electron Microscopy and Diffusion Reflection Imaging for Mapping Tumor Margins in Squamous Cell Carcinoma[J]. ACS Nano, 2016, 10(2): 2349-2356.
 - [10] Hirshberg A, Allon I, Novikov I, *et al.* Gold nanorods reflectance discriminate benign from malignant oral lesions[J]. Nanomedicine, 2017, 13(4): 1333-1339.
 - [11] Chakraborty D, Viveka TS, Arvind K, *et al.* A facile gold nanoparticle-based ELISA system for detection of osteopontin in saliva: Towards oral cancer diagnostics[J]. Clin Chim Acta, 2018, 477: 166-172.
 - [12] Kumar S, Sharma JG, Maji S, *et al.* Nanostructured zirconia decorated reduced graphene oxide based efficient biosensing platform for non-invasive oral cancer detection[J]. Biosens Bioelectron, 2016, 78: 497-504.
 - [13] Kumar S, Panwar S, Kumar S, *et al.* Biofunctionalized Nanostructured Yttria Modified Non-Invasive Impedometric Biosensor for Efficient Detection of Oral Cancer[J]. Nanomaterials(Basel), 2019, 9(9): 1190.
 - [14] Tan Y, Yan B, Xue L, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy of blood serum based on gold nanoparticles for the diagnosis of the oral squamous cell carcinoma[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 73.
 - [15] Han S, Locke AK, Oaks LA, *et al.* Nanoparticle-based assay for detection of S100P mRNA using surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. J Biomed Opt, 2019, 24(5): 1-9.
 - [16] Xue L, Yan B, Li Y, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy of blood serum based on gold nanoparticles for tumor stages detection and histologic grades classification of oral squamous cell carcinoma[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 4977-4986.
 - [17] Madathil GC, Iyer S, Thankappan K, *et al.* A Novel Surface Enhanced Raman Catheter for Rapid Detection, Classification, and Grading of Oral Cancer[J]. Adv Healthc Mater, 2019, 8(13): e1801557.
 - [18] Furness S, Glenny A, Worthington HV, *et al.* Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy[J]. Cochrane Db Syst Rev, 2010, (9): CD006386.
 - [19] Mazzarino L, Loch-Neckel G, Bubniak LDS, *et al.* Curcumin-Loaded Chitosan-Coated Nanoparticles as a New Approach for the Local Treatment of Oral Cavity Cancer[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2015, 15(1): 781-791.
 - [20] Cacciotti I, Chronopoulou L, Palocci C, *et al.* Controlled release of 18- β -glycyrrhetic acid by nanodelivery systems increases cytotoxicity on oral carcinoma cell line[J]. Nanotechnology, 2018, 29(28): 285101.
 - [21] Yakop F, Ghafar SAA, Yong YK, *et al.* Silver nanoparticles Clinacanthus Nutans leaves extract induced apoptosis towards oral squamous cell carcinoma cell lines[J]. Artif Cell Nanomed Biotechnol, 2018, 46(sup2): 131-139.
 - [22] Gupta P, Singh M, Kumar R, *et al.* Synthesis and in vitro studies of PLGA-DTX nanoconjugate as potential drug delivery vehicle for oral cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13(T-NANO 2014 Abstracts): 67-69.
 - [23] Wang Z, Liu K, Huo Z, *et al.* A cell-targeted chemotherapeutic nanomedicine strategy for oral squamous cell carcinoma therapy[J]. J Nanobiotechnology, 2015, 13: 63.
 - [24] Uppal A, Jain B, Gupta PK, *et al.* Photodynamic Action of Rose Bengal Silica Nanoparticle Complex on Breast and Oral Cancer Cell Lines[J]. Photochem Photobiol, 2011, 87(5): 1146-1151.
 - [25] Lucky SS, Idris NM, Huang K, *et al.* In vivo Biocompatibility, Biodistribution and Therapeutic Efficiency of Titania Coated Upconversion Nanoparticles for Photodynamic Therapy of Solid Oral Cancers[J]. Theranostics, 2016, 6(11): 1844-1865.
 - [26] Mehdizadeh A, Pandesh S, Shakeri-Zadeh A, *et al.* The effects of folate-conjugated gold nanorods in combination with plasmonic photothermal therapy on mouth epidermal carcinoma cells[J]. Laser Med Sci, 2014, 29(3): 939-948.
 - [27] Neshastehtz A, Tabei M, Maleki S, *et al.* Photothermal therapy using folate conjugated gold nanoparticles enhances the effects of 6 MV X-ray on mouth epidermal carcinoma cells[J]. J Photoch Photobio B, 2017, 172: 52-60.
 - [28] Hosseini V, Mirrahimi M, Shakeri-Zadeh A, *et al.* Multimodal cancer cell therapy using Au@Fe₂O₃ core-shell nanoparticles in combination with photo-thermo-radiotherapy[J]. Photodiagn Photodyn Ther, 2018, 24: 129-135.
 - [29] Chu C, Tu Y, Hsiao J, *et al.* Combination of photothermal and photodynamic inactivation of cancer cells through surface plasmon resonance of a gold nanoring[J]. Nanotechnology, 2016, 27(11): 115102.
 - [30] Wang B, Wang J, Liu Q, *et al.* Rose-bengal-conjugated gold nanorods for in vivo photodynamic and photothermal oral cancer therapies[J]. Biomaterials, 2014, 35(6): 1954-1966.
 - [31] Chen W, Lecaros RLG, Tseng Y, *et al.* Nanoparticle delivery of HIF1 α siRNA combined with photodynamic therapy as a potential treatment strategy for head-and-neck cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 359(1): 65-74.
 - [32] Wang D, Xu X, Zhang K, *et al.* Codelivery of doxorubicin and MDR1-siRNA by mesoporous silica nanoparticles-polymerpolyethylenimine to improve oral squamous carcinoma treatment[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 187-198.
 - [33] Xiong J, Feng J, Qiu L, *et al.* SDF-1-loaded PLGA nanoparticles for the targeted photoacoustic imaging and photothermal therapy of metastatic lymph nodes in tongue squamous cell carcinoma[J]. Int J Pharm, 2019, 554: 93-104.
 - [34] Wang Y, Zhang W, Sun P, *et al.* A Novel Multimodal NIR-II Nanoprobe for the Detection of Metastatic Lymph Nodes and Targeting Chemo-Photothermal Therapy in Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. Theranostics, 2019, 9(2): 391-404.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 周永红]

作者贡献:

刘世琦: 论文撰写

葛立宏、曾素娟: 论文审核