

# Tổng quan về ứng dụng hạt nano trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan

## Overview: Applications of nanomaterial-based treatment for hepatocellular carcinoma

Nguyễn Hưng Thịnh\*, Đinh Thị Thúy Quỳnh\*,  
Diệp Minh Tân\*, Nguyễn Hữu Nam Thắng\*,  
Nguyễn Chí Toàn\*, Ngô Thị Minh Thu\*,  
Lê Hoàng Long\*\*, Nguyễn Ngọc Hiếu\*

\*Trường Đại học Duy Tân,  
\*\*Học viện Quân y

### Tóm tắt

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là loại ung thư phổ biến thứ 5 được chẩn đoán và nguyên nhân tử vong xếp thứ 2 trên toàn thế giới. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong các phương pháp điều trị HCC nhưng vẫn tồn tại một số hạn chế, đặc biệt đối với những bệnh nhân ở giai đoạn cuối. Bài báo cáo này đánh giá toàn diện về việc áp dụng hạt nano để điều trị HCC và cho thấy tính linh hoạt trong điều trị và chẩn đoán, có thể xem đây là một công cụ thông minh trong điều trị đối với bệnh lý phức tạp này. Bài tổng quan này nhấn mạnh hiệu quả trong việc ứng dụng nhiều loại hạt nano có nguồn gốc khác nhau trong điều trị cũng như hỗ trợ điều trị HCC ở mô hình invitro và in vivo. Từ đó, sẽ giúp hiểu rõ hơn vai trò của hạt nano và mở ra một liệu pháp mới trong điều trị HCC.

*Từ khóa:* Ung thư biểu mô tế bào gan, hạt nano, vật liệu sinh học, điều trị.

### Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth commonly diagnosed cancer and the second leading cause of death in the world. Despite many advances in the treatment of HCC, there are some limitations especially for terminal ill patients. This report comprehensively evaluates the application of nanoparticles for treatment and shows its versatility, which can be considered as a smart tool in the treatment of this complex disease. This review also emphasize the effectiveness in the application of different nanoparticles in the treatment and support of HCC in vitro and in vivo and understanding the role of nanoparticles and develop a new therapy in HCC treatment.

*Keywords:* Hepatocellular carcinoma, nanoparticles, biological materials, treatment.

### 1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 30/5/2022, ngày chấp nhận đăng:  
27/6/2022

Người phản hồi: Nguyễn Ngọc Hiếu

Email: ngochieu0707@gmail.com - Trường ĐH Duy Tân

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là loại ung thư gây tử vong hàng đầu trên thế giới, với tỷ lệ mắc cao nhất ở châu Á và châu Phi. Ước tính có khoảng một triệu người chết vì HCC và con số này tăng lên mỗi năm. Ghép và cắt gan là phương pháp

điều trị thích hợp cho số ít bệnh nhân HCC (< 20% bệnh nhân HCC) vì hầu hết các trường hợp được chẩn đoán đã ở giai đoạn cuối và di căn trong hoặc ngoài gan [1]. Những bệnh nhân được cắt bỏ gan thường có nguy cơ cao bị di căn hoặc tái phát. Sorafenib hiện là phác đồ hóa trị liệu toàn thân để ức chế sự phát triển của HCC được sử dụng nhiều nhất hiện nay. Tuy nhiên, nó kéo dài thời gian sống trung bình của bệnh nhân trong 6 - 10 tháng. Đối với các giai đoạn HCC khác, hóa trị thông thường vẫn là phương pháp chính trong điều trị toàn diện HCC khi không thể cắt bỏ [2].

Vật liệu sinh học gần đây trở thành một phương pháp mới dùng cho chẩn đoán và điều trị khối u. Việc sử dụng vật liệu sinh học trong điều trị ung thư phụ thuộc vào sự đa dạng và tính linh hoạt của chúng. Hạt nano là một trong những vật liệu đang được quan tâm và xem như một liệu pháp điều trị ung thư thế hệ mới hiện nay, do khả năng tương thích sinh học, phân hủy cao, độc tính thấp, kích hoạt hệ miễn dịch và có khả năng kết hợp với nhóm thuốc ưa nước, kỵ nước làm chất mang giúp định hướng nhắm trúng đích trong điều trị. Trong bài này, chúng tôi cung cấp một cái nhìn tổng thể về ứng dụng các hạt nano từ nhiều nguồn gốc khác nhau trong việc ức chế HCC, khả năng dẫn truyền thuốc trúng đích ở mô hình *in vitro* cũng như *in vivo* [3] và cho thấy một chiến lược điều trị khối u trong tương lai.

## 2. Nội dung

### 2.1. Tiềm năng của hạt nano trong chẩn đoán và điều trị HCC

Hạt nano có kích thước từ vài nanomet đến vài trăm nanomet và được làm từ nhiều loại vật liệu khác nhau. Các tính chất của hạt nano phụ thuộc vào cấu trúc, kích thước hình dạng và sự phát tán của chúng, vì vậy tùy theo mục đích sử dụng mà chọn

những loại nano phù hợp. Các hạt nano hiện nay được sử dụng phổ biến như nano vàng, nano bạc, nano oxit sắt, nano dựa trên lipid,... Việc lựa chọn một nano trong điều trị dựa vào từng đặc điểm riêng biệt, các tương tác hóa lý và chức năng sinh hóa của chúng. Ngoài ra, quy trình chế tạo ra hạt nano cũng là một trong những dữ kiện quan trọng để lựa chọn hạt nano trong chẩn đoán và điều trị khối u.

Sử dụng nano trong chẩn đoán và điều trị được xem là một liệu pháp đầy hứa hẹn trong điều trị ung thư. Phương pháp này có nhiều ưu điểm như xác định chính xác vị trí và nhắm trúng đích khối u trong điều trị. Các hạt nano được thiết kế phù hợp giúp phát hiện các dấu ấn sinh học cụ thể của vùng khối u ác tính mục tiêu, cho phép theo dõi, chẩn đoán chính xác hình dạng và các giai đoạn của khối u. Những năm gần đây, công nghệ cảm biến nano và nanomedicine đã có những bước phát triển vượt bậc, mở đường cho các phương pháp ứng dụng công nghệ nano trong kiểm soát tế bào ung thư đầy hứa hẹn.

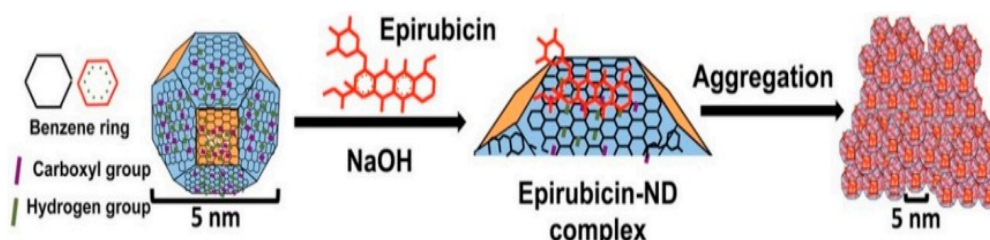
Việc hóa trị liệu trong điều trị HCC thường đến các mô ác tính với nồng độ không cao, thuốc sẽ đi toàn thân dễ gây ra nhiều tác dụng phụ và đây là những thách thức lớn thường gặp phải trong quá trình điều trị. Công nghệ nano có thể khắc phục những tác dụng phụ bất lợi trên bằng cách cải thiện dược động học, phân phối và tích lũy các tác nhân gây độc tế bào tại các khối u nhờ vào khả năng nhắm trúng mục tiêu của nó. Kích thước nanomet của những hạt nano có thể giúp thuốc tiếp cận đến các tế bào khối u thông qua hệ thống vi mạch máu và tăng cường khả năng phân phối thuốc theo từng vị trí cụ thể. Mặc khác, HCC hầu như được tạo ra bởi các quá trình viêm kéo dài, xuất hiện do sự thay đổi gen và di truyền học biểu sinh. Các gen ức chế khối u, đặc biệt là p53 và u nguyên

bào võng mạc bị thay đổi trong HCC. Bên cạnh đó, tế bào gan là một loại mô có nhiều mạch máu, sự tiến triển của HCC thường đi kèm với hình thành mạch máu bất thường do đó các yếu tố liên quan đến sự hình thành mạch máu như VEGFR, RAF và EGFR là những dấu hiệu cực kỳ quan trọng cho việc phát triển các phương pháp điều trị chọn lọc. Trên bề mặt các mô HCC còn có asialoglycoprotein receptor và các thụ thể nội bào được biểu hiện nhiều hơn so với các mô bình thường. Những thay đổi này trên HCC được xem là dấu ấn sinh học để các hạt nano nhắm đúng mục tiêu để chẩn đoán và điều trị khối u. Các hạt nano sau khi tiêm vào tĩnh mạch đến tế bào HCC theo hai cơ chế nhắm trúng đích thụ động và nhắm trúng đích chủ động.

## 2.2. Nano kim cương

Nano kim cương (nano diamond - ND) có đường kính khoảng 5 nm và được tạo ra từ các cấu trúc cacbon bán phân tử bị cắt ngắn. ND được xem như một chất mang vận chuyển nhiều loại thuốc có hoạt tính sinh học ức chế khối u đến vị trí đích. Đặc trưng của loại hạt này là có tính tương thích sinh học cao và dung nạp tốt hơn so với các vật liệu nanocacbon [6]. Wang và

cộng sự đã sử dụng hạt ND để liên kết với epirubicin (Hình 1) và mang epirubicin đến tại vị trí các tế bào ung thư kháng hóa chất [6]. Việc kết hợp epirubicin với ND giúp tăng cường khả năng hấp thụ nội bào và lưu giữ epirubicin trong tế bào khối u tốt hơn khi sử dụng đơn lẻ, do đó tăng cường khả năng tiêu diệt tế bào ung thư. Sự phân hủy ND có thể do các protein tích điện trong tế bào kích hoạt nên khi sử dụng ND không gây tác dụng phụ đối với các mô khác. Ngoài ra, các ND có khả năng ức chế được các tế bào khối u kháng thuốc bằng cách ngăn chặn dòng chảy của thuốc bởi các chất vận chuyển ABC. Gu và cộng sự đã chứng minh ND như một nền tảng phân phối thuốc cải thiện ức chế histone H3 lysine 9 trong HCC ở mô hình in vivo. Nhóm nghiên cứu này cũng cho thấy ND cũng có khả năng ức chế tế bào HCC bằng cách tăng cường phân phối peptide trúng đích [7]. Nhiều nghiên cứu trước đây đã chứng minh ND liên kết UNC0646 tạo phức hợp cải thiện được khả năng phân tán trong nước và có thể sử dụng được trong tiêm tĩnh mạch. Phức hợp này có khả năng ức chế sự phát triển của mô HCC nhưng không gây tác dụng phụ và động tính trên các mô khỏe mạnh.



Hình 1. Mô hình tạo phức hợp thuốc nanodiamond-Epirubicin [6].

## 2.3. Nano dựa trên Poly copolymer

Hạt nano dựa trên Poly copolymer (axit lactic-co-glycolic) (PLGA) là một polyester thường được sử dụng làm vật liệu sinh học để dẫn truyền các hợp chất có khả năng ức chế tế bào ung thư đến vị trí các khối u nhờ

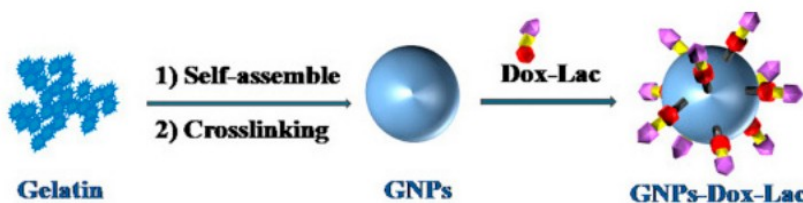
vào tính tương thích sinh học, khả năng phân hủy và tính linh hoạt của chúng. PLGA đã được sử dụng rộng rãi trong phân phối thuốc điều trị, đặc biệt là điều trị HCC. Kumar và cộng sự chứng minh PLGA nhắm trúng đích và có khả năng tiêu diệt tế bào HCC và cho cấu trúc gan được cải thiện

đáng kể so với ban đầu [8]. Ngoài ra, việc kết hợp PLGA với các polyme tổng hợp hoặc tự nhiên khác để tạo ra một hợp chất tối ưu nhất để ức chế khối u. Ma và cộng sự đã sử dụng hạt nano dựa trên Poly copolymer để liên kết với hợp chất 5-fluoruracil trong chẩn đoán hình ảnh và điều trị HCC [9]. Bên cạnh đó, nhiều nhóm nghiên cứu đã sử dụng PLGA kết hợp với các polyme khác để tăng cường khả năng ức chế sự tăng sinh của khối u. Zhang và cộng sự đã thiết kế một phức hợp giữa poly ( $\beta$ -amino ester) với PLGA có chức năng như một chất kháng sinh dùng để hóa trị tế bào HCC [10]. Kết quả của nghiên cứu cho thấy phức hợp này nhằm đúng mục tiêu khối u và ức chế sự tăng sinh, di căn của tế bào HCC ở mô hình in vivo.

**2.4. Hạt polyme tự nhiên**

Polyme tự nhiên, không giống như polyme tổng hợp, nó có sẵn trong tự nhiên. Gelatin là một loại protein tương hợp sinh học và được sử dụng rộng rãi, thu được dưới dạng collagen biến tính, có thể bị phân hủy bởi chất nền kim loại protease-2 (MMP2) và được biểu hiện quá mức trong

các khối u. Liu và cộng sự đã sử dụng các hạt nano gelatin để cung cấp DOX-lactose cho tế bào ung thư [11]. Các hạt nano được tạo ra bằng cách tự lắp ráp và liên kết với nhau (Hình 2). Các phân tử DOX-lactose được liên hợp với Gelatin tạo thành một hệ phức để tấn công đúng mục tiêu của các tế bào HCC. Chất nền ngoại bào MMP2 trong khối u có chức năng làm phân hủy các hạt nano và giải phóng DOX-lactose. Ngoài ra, sự phân tách của DOX và lactose dưới tác nhân pH của các tế bào khối u giúp DOX tự do đi vào bên trong tế bào HCC. Phương pháp này làm giảm độc tích toàn thân do DOX gây ra và tăng khả năng ức chế tế bào HCC. Hanes và cộng sự đã sử dụng phức hợp nano gelatin và chondroitin-6-sulfat ức chế tế bào khối u bằng liệu pháp miễn dịch thông qua việc cung cấp interleukin-2 (IL-2). Nhóm nghiên cứu này đã chứng minh IL-2 đi đến vị trí đích của khối u và ức chế sự tăng sinh của tế bào, cho tỷ lệ chuột khỏi bệnh là 42% [12]. Từ đó cho thấy, nano polyme là một chất mang mới và có thể xem đây một phương pháp cải tiến sử dụng điều trị nhiều loại tế bào ung thư.



**Hình 2.** Cơ chế liên kết chéo của gelatin

Chitosan là một polysaccharide cation được sản xuất thương mại thông qua quá trình khử một phần chitin [13]. Các hạt nano chitosan được chế tạo bởi quá trình gel hóa ionotropic chitosan cation với polyanion natri tripolyphosphat. Qi và cộng sự đã chứng minh các hạt nano này có khả năng tiêu diệt tế bào khối u bằng cách phá vỡ màng tế bào, làm giảm điện tích âm trên bề mặt và điện thế màng ty thể, gây

ra quá trình peroxy hóa lipid dẫn đến rối loạn thành phần axit béo màng và phân mảnh DNA [14]. Xu và cộng sự còn cho thấy các nano chitosan ức chế sự phát triển HCC trên mô hình chuột thông qua sự suy giảm hình thành mạch của khối u [13]. Từ kết quả trên cho thấy, nano chitosan có khả năng tự gây chết tế bào ung thư ngoài chức năng là phương tiện vận chuyển thuốc đến vị trí mục tiêu nên nó được xem

là một polyme đầy triển vọng trong tương lai dùng để điều trị ung thư gan.

### **2.5. Hạt nano kim loại**

Các hạt nano kim loại như sắt, vàng và bạc được sử dụng trong các ứng dụng y sinh học khác nhau như chẩn đoán hình ảnh, vận chuyển thuốc và ức chế sự phát triển của các khối u. Nhiều nghiên cứu trước đây đã chế tạo ra hạt nano oxit sắt bằng cách tạo phân tử có nhân oxit sắt phủ một lớp polyme và liên kết với thuốc chống ung thư bằng cầu nối hydro. Và các hạt nano này đi qua các vách mạch máu có khe hở khoảng 4 - 400nm để đến vị trí khối u. Dùng năng lượng xung bức xạ điện từ kích thích, làm cho phân tử oxit sắt nóng lên, phá vỡ cầu hydro, giải phóng ra phân tử oxit sắt và phóng thích thuốc vào khối ung thư. Theo dõi phân tử sắt oxit bằng máy cộng hưởng để biết được tốc độ vận chuyển và điều chỉnh cường độ xung bức xạ điện từ sẽ hiệu chỉnh được liều lượng thuốc. Xue và cộng sự đã sử dụng các hạt nano oxit sắt từ tính galactosylated-carboxymethyl chitosan (Gal-CMCS-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-NPs) để cung cấp gen ức chế khối u RASSF1A trong các tế bào HCC cho thấy mức độ biểu hiện caspase-3 cao nhất trong mô khối u so với các nhóm chuột được điều trị khác. Kou và cộng sự đã nghiên cứu hạt nano oxit sắt siêu thuận từ (USPIO) được kết hợp với kháng thể SM5-1, kháng thể này liên kết với tế bào HCC để ức chế sự tăng sinh của tế bào. Ngoài ra, những hạt này có thể được sử dụng làm chất cản quang để chẩn đoán ung thư bằng MRI [3].

Vị trí tích tụ chính của các hạt nano vàng là trong gan và do đó nó được xem là một vật liệu sinh học đầy hứa hẹn để điều trị ung thư gan. Các hạt nano vàng thường được bao phủ bởi natri citrate, polyamidoamine dendrimers hoặc L-aspartate để ổn định các phân tử. Sự hấp thu tế bào của chúng thường được thực

hiện qua trung gian nội bào phụ thuộc vào clathrin. Một ưu điểm của các vi hạt này là đặc tính chống tạo mạch bằng cách ức chế sự tăng sinh tế bào nội mô và nguyên bào sợi. Tomuleasa và cộng sự báo cáo về các hạt nano vàng liên hợp với L-aspartate và các thuốc hóa trị liệu thông thường như cisplatin/DOX/capecitabin, để cung cấp liệu pháp chống khối u này thông qua sự hấp thu nội bào vào tế bào [3]. SM5-1 là một kháng thể đơn dòng được sử dụng để điều trị đích trong HCC do khả năng ức chế sự phát triển của tế bào và gây chết theo chu trình tế bào. Tuy nhiên, hiệu quả ức chế HCC vẫn còn thấp, nhóm nghiên cứu Ma và cộng sự đã tổng hợp các hạt nano vàng liên hợp với SM5-1 và nghiên cứu hiệu quả chống ung thư của chúng trên HCC ở mô hình in vitro và in vivo đều cho thấy khả năng ức chế khối u lên đến 40% sau 31 ngày điều trị.

So với các loại nano khác, nano kim loại được xem là một liệu pháp đầy hứa hẹn trong điều trị ung thư gan do chúng có thể được điều khiển bởi trường điện từ, các đặc tính quang học rộng giúp chúng ta có thể kiểm soát được hướng di chuyển, vận tốc di chuyển đến đích đặc biệt là kiểm soát được liều lượng thuốc khi đưa vào tế bào khối u [3].

### **2.6. Các hạt nano khác**

Có nhiều loại hạt khác được phát hiện và ứng dụng trong điều trị HCC đã được nghiên cứu. Wang và cộng sự đã sử dụng các hạt nano hydroxyapatite để phân phối selen đến các khối u. Bản thân vật liệu hydroxyapatite có thể gây chết tế bào và do đó hạt nano này hoạt động như một phương tiện phân phối thuốc và chất chống ung thư đối đến vị trí HCC. Zhang và cộng sự, chứng minh Pullulan là một polysaccharide có lợi thế trong điều trị ung thư vì nó thể hiện các đặc tính nhạy cảm với pH và cho phép kiểm soát được quá

trình giải phóng của nó đến khả năng ức chế tế bào. Một số vật liệu khác đã được sử dụng cho liệu pháp điều trị ung thư gan bao gồm các hạt nano canxi cacbonat phủ lipid, albumin liên hợp với galactosamine, polyisohexylcyanoacrylate, dendrimer NPs, các hạt insulin multimethacrylate, và các vi cầu thủy tinh [3].

### **2.7. Hạn chế của việc ứng dụng hạt nano trong điều trị HCC**

Trong những năm gần đây, nanomedicine đã được quan tâm và góp phần phát triển trong các mô hình chẩn đoán và điều trị HCC. Tuy nhiên, vẫn còn một số hạn chế trong các nghiên cứu và phương pháp này cần được quan tâm, cải thiện và cải tiến nhiều hơn trong thời gian tới. Đầu tiên, việc thiếu đánh giá an toàn sinh học, trong nhiều nghiên cứu đã không thể đảm bảo một số tác nhân như các hợp chất vô cơ, các hạt nano có đường kính lớn có ảnh hưởng gì đến cơ thể động vật trong các thí nghiệm hay không. Cần chứng minh kim loại nặng hầu như không độc với gan, thận; axit và kiềm cần được xác minh không ảnh hưởng đến mạch máu; hay những hạt nano làm đông máu, gây tổn thương các cơ quan khác trong cơ thể.

Thứ hai, nhiều hạt nano đã được báo cáo là tích tụ và giải phóng tại các vị trí khối u HCC, nhưng chưa có chứng minh trực tiếp về cách thức nhắm mục tiêu và cho phép hạt nano đi qua thành mạch mà không bị làm biến dạng hoặc phân mảnh. Cơ chế các hạt nano đi qua thành mạch máu và tích tụ tại vị trí khối u cần được nghiên cứu thêm. Việc thu thập bằng chứng gián tiếp cho thấy thuốc nano không giữ được các đặc tính vật lý và hóa học ban đầu của chúng khi xâm nhập vào các vị trí HCC, cũng như ức chế sự tăng sinh hoặc di chuyển của khối u.

Thứ ba, ức chế hình thành thành mạch là một quá trình quan trọng để ức chế sự

phát triển khối u HCC ngoại trừ hai con đường p53 và RAS. Chính vì vậy, cần chú ý đến việc phân biệt các yếu tố tạo mạch liên quan và đánh giá trên mô hình động vật về các con đường và protein này bằng phương pháp sinh học phân tử để giải thích cách ức chế HCC chi tiết hơn.

Cuối cùng, cần phải tiêu chuẩn hóa việc lặp lại các thí nghiệm, chứng minh khả năng lặp lại của các mô hình điều trị này đối với HCC và nó phải tuân theo nguyên tắc lặp lại của khoa học nghiên cứu. Trong quá trình thiết kế nghiên cứu, cần lặp lại kế hoạch số lần lặp lại thí nghiệm cần thiết để tránh tác động của các kết quả ngẫu nhiên ảnh hưởng đến kết luận. Nhưng, việc sử dụng động vật thí nghiệm phải tuân thủ các quy tắc đạo đức, điều này đặt ra các yêu cầu cao hơn đối với việc ứng dụng công nghệ nano *in vivo*.

### **3. Kết luận và xu hướng tương lai**

HCC là một quá trình phức tạp gồm nhiều giai đoạn và chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố đến quá trình khởi phát và tiến triển của nó, việc can thiệp điều trị là một thách thức lớn. Với sự gia tăng của HCC và tỷ lệ tử vong cao, nhu cầu cấp thiết là phát triển các chiến lược điều trị và phòng ngừa hiệu quả. Phương pháp điều trị gần đây của HCC đang được chú ý là công nghệ nano. Phẫu thuật cắt bỏ và cấy ghép gan là phương pháp điều trị những bệnh nhân ở giai đoạn sớm và liệu pháp nano có thể là cách tiếp cận đầy hứa hẹn điều trị HCC trong tương lai. Không chỉ nghiên cứu về tính an toàn, độc tính và hiệu quả ở tiền lâm sàng cũng được yêu cầu kỹ lưỡng và khắt khe trước khi áp dụng vào lâm sàng ở pha I. Khi GWAS và cơ sở dữ liệu hoàn thiện, đây là những lợi thế ứng dụng công nghệ nano trên lâm sàng có thể được hiểu rõ. Việc kết hợp liệu pháp nano với liệu pháp miễn dịch sẽ là một lựa chọn tốt cho liệu pháp điều trị HCC. Tuy nhiên, bản chất

của các đáp ứng miễn dịch tại các vị trí khối u HCC là một thách thức lớn vì mỗi cá thể có khả năng đáp ứng miễn dịch sẽ khác nhau. Và đây là một phương pháp đầy hứa hẹn và thách thức trong điều trị HCC trong tương lai.

### Tài liệu tham khảo

- Jadlowiec CC, Taner T (2016) *Liver transplantation: Current status and challenges*. World J Gastroenterol 22: 4438-4445.
- Menahem B, Lubrano J, Duvoux C et al (2017) *Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis*. Liver Transpl 23: 836-844.
- Chew SA, Moscato S, George S, Azimi B, Danti S (2019) *Liver cancer: Current and future trends using biomaterials*. Cancers (Basel) 11(12): 2026.
- Baig B, Halim SA, Farrukh A, Greish Y, Amin A (2019) *Current status of nanomaterial-based treatment for hepatocellular carcinoma*. Biomed. Pharmacother 116: 108852.
- Zhang Y, Wan Y, Liao Y, Hu Y et al (2020) *Janus  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub>-based nanotheranostics for dual-modal imaging and enhanced synergistic cancer starvation/chemodynamic therapy*. Science Bulletin 65: 564-572.
- Wang X, Low XC, Hou W et al (2014) *Epirubicin-adsorbed nanodiamonds kill chemoresistant hepatic cancer stem cells*. ACS Nano 8: 12151-12166.
- Gu M, Toh TB, Hooi L, Lim JJ et al (2019) *Nanodiamond-mediated delivery of a G9a inhibitor for hepatocellular carcinoma therapy*. ACS Appl. Mater. Interfaces 11(49): 45427-45441.
- Kumar P, Singh AK, Raj V et al (2018) *Poly(lactic-co-glycolic acid)-loaded nanoparticles of betulinic acid for improved treatment of hepatic cancer: Characterization, in vitro and in vivo evaluations*. Int J Nanomedicine 13: 975-990.
- Ma X, Cheng Z, Jin Y, Liang X et al (2014) *SM5-1-conjugated PLA nanoparticles loaded with 5-fluorouracil for targeted hepatocellular carcinoma imaging and therapy*. Biomaterials 35: 2878-2889.
- Zhang C, An T, Wang D, Wan G et al (2016) *Stepwise pH-responsive nanoparticles containing charge-reversible pullulan-based shells and poly(beta-amino ester)/poly(lactic-co-glycolic acid) cores as carriers of anticancer drugs for combination therapy on hepatocellular carcinoma*. J. Control. Release 226: 193-204.
- Liu Y, Li L, Li L, Zhou Z et al (2018) *Programmed drug delivery system based on optimized "size decrease and hydrophilicity/hydrophobicity transformation" for enhanced hepatocellular carcinoma therapy of doxorubicin*. Nanomedicine 14: 1111-1122.
- Hanes J, Sills A, Zhao Z, Suh KW et al (2001) *Controlled local delivery of interleukin-2 by biodegradable polymers protects animals from experimental brain tumors and liver tumors*. Pharm. Res 18: 899-906.
- Xu Y, Wen Z, Xu Z (2009) *Chitosan nanoparticles inhibit the growth of human hepatocellular carcinoma xenografts through an antiangiogenic mechanism*. Anticancer. Res. 29: 5103-5109.
- Qi L, Xu Z, Chen M (2007) *In vitro and in vivo suppression of hepatocellular carcinoma growth by chitosan nanoparticles*. Eur. J. Cancer 43: 184-193.
- Xue WJ, Feng Y, Wang F, Guo YB et al (2016) *Asialoglycoprotein receptor-magnetic dual targeting nanoparticles for*

*delivery of RASSF1A to hepatocellular carcinoma. Sci. Rep. 6: 22149.*