

克服肿瘤多药耐药的药物共递送纳米载体的设计及研究新方向

杨建苗^{1,2}, 许东航^{3*}, 李范珠²[1.台州恩泽医疗中心(集团)浙江省台州医院, 浙江 台州 317000; 2.浙江中医药大学, 杭州 310053; 3.浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009]

摘要: 多药耐药(multidrug resistance, MDR)是肿瘤治疗成功的主要障碍, 药物共递送纳米载体因其肿瘤靶向、控制释放、一致的药动学曲线而被认为是克服 MDR 的有效策略。本综述总结了当前克服 MDR 的药物共递送纳米载体的设计思路, 并分析了具有前景的研究方向, 包括精确药物负载纳米载体、呈时序释放的纳米载体和对肿瘤微环境设计纳米载体, 这些新兴策略为临床肿瘤治疗提供了新颖且更好的定制组合方案。

关键词: 纳米技术; 药物共递送纳米载体; 多药耐药; 肿瘤治疗

中图分类号: R943 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2020)06-0750-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.06.024

引用本文: 杨建苗, 许东航, 李范珠. 克服肿瘤多药耐药的药物共递送纳米载体的设计及研究新方向[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 750-754.

Advance in the Design and Development of Nanocarrier-mediated Co-delivery for Overcoming Multidrug-resistant Cancer

YANG Jianmiao^{1,2}, XU Donghang^{3*}, LI Fanzhu²(1.Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou Enze Medical Center (Group), Taizhou 317000, China; 2.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 3.Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: Multidrug resistance(MDR) is a major obstacle to successful cancer treatment. Nanocarrier-mediated co-delivery is an effective strategy for overcoming MDR, which possess great advantages for tumor targeting, controlled drug release, and identical drug PK profiles. In this review, a summary of various design strategy of nanocarrier-mediated co-delivery was presented, and highlighted the recent advances in nanocarrier-mediated co-delivery against cancer drug resistance, including co-encapsulation of drugs with ratiometric control over drug loading, temporal sequencing on drug release, and tumor microenvironment. These emerging strategies promise novel and better tailored combinatorial regimens for clinical cancer treatment.

KEYWORDS: nanotechnology; nanocarrier-mediated co-delivery; multidrug resistance; cancer therapy

多药耐药(multidrug resistance, MDR)在抗肿瘤药物中普遍存在, 一直是化疗治疗失败的主要原因^[1], 如何有效地克服 MDR 一直是生物医学各个领域研究者思考的重要问题之一。MDR 是肿瘤细胞免受药物攻击的重要的细胞防御机制, 是指肿瘤细胞对一种化疗药物耐药的同时也对与其结构无关、作用机制不同的其他药物产生交叉耐药的现象^[1-2]。MDR 的作用机制非常复杂, 包括 MDR 相关转运蛋白过表达介导的药物外排增加、DNA 修复能力增加、细胞凋亡功能失调等^[3]。为此, 靶向不同机制的 2 种或更多种药物的组合可促进克服 MDR 和提高疗效, 并可根据 MDR 发展中涉及

的机制筛选药物组合。例如, 化疗药物可配伍 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)或促凋亡剂以增强细胞毒性^[3]。

虽然目前通过鸡尾酒管理的组合方法在细胞研究中取得了较大进展, 但其临床疗效通常改善不明显, 且其毒性更高^[4]。导致体外成功但在体结果不理想的一个主要因素是未考虑到不同药物具有不同药动学, 而全身给药后不同药物出现了个性化分布和不同的药理作用所致。因此, 对多药联合治疗肿瘤 MDR 的疗效预测及有效提升成为目前难点所在, 设计基于精准和控制递送多种药

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(LY18H300004, LY15H300001); 台州市科技计划项目(1801ky04)

作者简介: 杨建苗, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0576)85199127 E-mail: yangjm@enzemed.com *通信作者: 许东航, 男, 博士, 主任药师 Tel: (0571)87784529 E-mail: xudonghang@zju.edu.cn

物的更优方案将成为克服肿瘤 MDR 的重要研究方向。

另一方面,近年来纳米载体被广泛用于肿瘤 MDR,认为纳米载体提高了耐药细胞对抗肿瘤药物作用的敏感性,还可通过实体瘤的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)靶向肿瘤组织,并且突破抗肿瘤药物的给药剂量限制^[1-2],还可改变细胞器内药物分布(如核靶向),从而增加靶细胞器中的药物浓度并增强疗效^[5]。不同作用机制的药物共载于药物共递送纳米载体,共同克服肿瘤 MDR 的研究亦日渐增多,显示了良好的协同克服肿瘤 MDR 作用。但如何更好地设计药物共递送纳米载体,使之不同药物更优组合、如何有效到达靶部位以及最新的研究方向等还需进一步归纳,从而为后续研究提供参考。

1 克服 MDR 的药物共递送纳米载体设计难点

基于纳米载体的独特优势及克服肿瘤 MDR 的有效作用,药物共递送纳米载体不仅需同时包裹不同药物,还应将具有协同作用的药物以恰当比例共同包裹于纳米载体以发挥更优的克服肿瘤 MDR 作用^[4],其载体设计难点为:

①不同药物具有不同的药动学,需基于细胞水平试验优化药物组合及有效药物剂量以实现全身给药后体内的最佳克服 MDR 效果;

②药物须通过体内多步骤如酶降解、胃肠道降解、蛋白结合和胞内递送等到达分子靶点,需避免药物在到达靶目标前从载体过早释放;

③序贯给药可发挥更优疗效,如化疗药物和逆转剂联用时应先发挥逆转剂作用可取得更好的克服肿瘤 MDR 作用,但联合用药的 PK 差异以及剂量随时间变化常使药物共递送纳米载体克服 MDR 效果难以预测。

若有效克服上述难点,成功开发具有克服肿瘤 MDR 的药物共递送纳米载体,筛选不同药物最佳组合配方,应具备较大应用前景。

2 克服 MDR 的常见纳米载体

克服肿瘤 MDR 的纳米载体包括脂质体、胶束、纳米粒和无机纳米粒等^[1]。这些纳米载体已被证明均能共同荷载其他药物克服 MDR,但不同的载体具有独特的纳米结构、材料和制备方法,对载体特性的了解将有助于药物共递送纳米载体的设计。

2.1 脂质体

脂质体是由两亲性磷脂双分子层构成的球形小囊泡,磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺等类脂质是

常用组成,常添加胆固醇用于改变脂质膜的刚性。脂质体通常通过再水化脂质膜以形成多层囊泡并经历机械挤出以形成单层囊泡而制备^[3]。结构包括亲脂性的脂质双层和亲水性的内部核心,分别能携带亲脂性药物和亲水性药物。

脂质体负载药物可归纳为下列 2 种制备方法:①药物与磷脂通过一定的方法混合在水溶液中形成载药脂质体;②首先制备脂质体,然后与溶解的药物混合。无论哪种方法最后都要通过过滤未加载的药物来完成脂质体制备。

2.2 聚合物胶束

聚合物胶束是指由生物可降解和生物相容的两亲性嵌段聚合物自组装形成的纳米核壳结构。与脂质体亲水性内核不同,聚合物胶束具有固体聚合物填充的核心,因此更适合携带疏水性药物。可生物降解的合成聚合物如聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]、聚己内酯(polycaprolactone, PCL)、天然聚合物如多糖、多肽等均可被用来制备聚合物胶束^[3,6]。制备时将药物与聚合物溶液混合,当聚合物自组装成胶束时完成疏水性药物包裹。当前,通过与聚合物链接或纳米粒表面功能化,已设计可包裹亲水性药物的聚合物胶束^[3],精确控制药物负载比的胶束^[7],并可实施程序性释放^[8]。

2.3 其他纳米载体

将药物与水溶性聚合物如聚乙二醇[poly(ethylene glycol), PEG]、聚(L-谷氨酸)和 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺[N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide, HPMA]共轭连接是改善药物的体循环时间并减少其暴露于正常组织的方法,多种抗肿瘤药物如紫杉醇、多柔比星(doxorubicin, DOX)等通过聚合物共轭连接改善药动学特征和临床疗效^[9]。而聚合物上链接其他官能团,可通过对环境或酶敏感的接头来改变药物释放动力学^[3]。

聚酰胺-胺[poly(ϵ -caprolactam), PAMAM]树状大分子是超支化聚合物,其特征在于由重复单元层和最外层多价官能团包围的中心内核^[10]。树状球状形态从核心开始并以对称方式向外分支。虽然外部官能团可以通过静电相互作用与带电极性分子偶联,但跨越树枝状聚合物内部的疏水口袋有利于包裹不带电的非极性分子。PAMAM 树状大分子的独特结构可同时包裹疏水性和亲水性药物。

固体脂质纳米粒、纳米粒等均有报道可克服肿瘤 MDR^[2,11],常采用将疏水性药物混合物与油

一起均化并加载到所得纳米乳液的油相中制备。例如笔者前期利用添加有机磷酸盐提高亲水性药物 DOX 的包封率。

介孔二氧化硅纳米粒子(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)、TiO₂ 纳米粒、碳纳米管、金纳米粒等无机纳米粒同样被证明具有克服肿瘤 MDR 的作用^[1,12], 这些无机纳米粒往往具有丰富的表面积和高孔隙率, 能有效携带多种药物。

几种常见的药物共递送纳米载体包裹药物示意图见图 1^[4]。

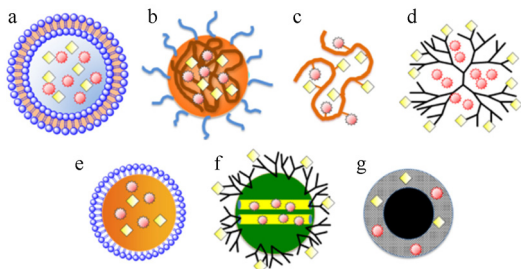


图 1 药物共递送纳米载体包裹药物示意图

a-脂质体; b-聚合物胶束; c-聚合物-药物共轭物; d-树状大分子; e-油纳米乳; f-介孔二氧化硅纳米粒子; g-二氧化钛纳米粒。

Fig. 1 Schematic illustration of nanocarrier-mediated co-delivery

a-liposome; b-polymeric micelle; c-polymer-drug conjugate; d-dendrimer; e-oil nanoemulsion; f-mesoporous silica nanoparticle; g-titanium oxide nanoparticle.

3 纳米载体联合策略

3.1 联合 P-gp 抑制剂

细胞膜上 P-gp 介导的外排泵, 被认为是 MDR 主要机制, 目前多个药物证实对 P-gp 有抑制作用而被认为具有克服肿瘤 MDR 作用, 如环孢素^[1]、维拉帕米^[1]、中药提取物五味子乙素^[13]等。纳米载体包裹细胞毒药物后通过内吞作用进入细胞从而避免外排泵的识别, 而外排泵抑制剂可抑制外排泵而发挥作用, 因此, 两者有较好的协同抑制 MDR 作用。另一方面, P-gp 抑制剂可能难以到达有效部位, 而维拉帕米、环孢素 A 等 P-gp 抑制剂普遍存在中毒剂量与有效剂量相近, 易导致心脏毒性、肾毒性和神经毒性等不良反应^[3], 导致无法在肿瘤部位形成有效浓度, 而纳米载体共同包裹 P-gp 抑制剂可靶向有效部位, 同时将减少全身暴露导致的不良反应^[13]。因此, 将 P-gp 抑制剂和细胞毒药物通过纳米载体的靶向递送有望给 MDR 肿瘤治疗提供更安全有效的方案。

笔者前期研究制备了 DOX 五味子乙素共载脂质体, 以耐 DOX 的白血病细胞系 K562 细胞为模型细胞, 发现细胞毒作用分别为 DOX 脂质体、

DOX 脂质体与游离五味子乙素液的 14.52 和 1.42 倍, 而共载脂质体使 DOX 进入耐药细胞的药物量是 DOX 脂质体、五味子乙素的 1.30 和 1.21 倍, 同时共载脂质体具有延缓药物外排作用^[14], 机制研究发现, 共载脂质体进一步抑制了 P-gp 表达^[15]。

近年来已陆续有报道脂质体^[14-15]、油纳米乳液^[16]、纳米粒^[17]等纳米载体与 P-gp 抑制剂联合使用, 显示出良好的克服肿瘤 MDR 效果。

3.2 联合促凋亡药物

促进药物凋亡是克服肿瘤 MDR 的另一个重要机制, 因此将促凋亡药物共同包裹于纳米载体可有效克服 MDR。如有研究者制备了基于 PEO-PCL 的聚合物胶束以共同递送促凋亡的外源神经酰胺和细胞毒药物紫杉醇^[18], 以耐紫杉醇卵巢癌细胞系 SKOV-3TR 细胞为对象, 结果药物共递送纳米载体将 MDR 细胞的紫杉醇敏感性提高至与敏感细胞相同水平, 而纳米载体克服 MDR 效果为单纯使用紫杉醇的 100 倍, 小鼠在体研究同样显示促进凋亡和减少肿瘤大小的作用^[18]。

3.3 联合靶向 MDR 的 siRNA

siRNA 能在不影响正常基因的情况下特异性下调致病基因的表达, 其在肿瘤治疗中的应用使之有望提供高度特异性的治疗^[19], 但 siRNA 在血清中快速降解、目标选择性和细胞摄取不良^[20]。笔者曾采用 PAMAM 树枝状大分子通过多糖透明质酸功能化, 共同传递化疗药物 DOX 和具有克服 MCF-7/ADR 细胞耐药性的 MVP-siRNA, 通过纳米载体改善 siRNA 稳定性和药动学特征, 从而下调 MVP 表达, 可观察到共同携带 siRNA 的纳米载体 IC₅₀ 下降为 DOX 溶液的 1/4, 同时具备更高的胞内药物浓度, 更长的血液循环时间和更少的体内毒性^[21]。

常见共同递送 siRNA 和化疗药物的纳米载体包括脂质体、树枝状大分子和 MSNs^[1]。

3.4 联合其他策略

纳米载体在肿瘤组织中的分布主要取决于微粒在血液中的循环时间, 已显示 PEG 与纳米载体的缀合形成循环纳米载体, 可有效增加体内循环时间, 可能机制为更好利用 EPR 效应, 增加在肿瘤组织的蓄积, 因此理论上更可能克服肿瘤 MDR^[2]。而第一个上市的纳米载体-聚乙二醇脂质体 DOX, 用于复发或难治性肿瘤的治疗^[2]。但需注意 PEG 对克服 MDR 可能是负面作用, 因为 PEG 化可降低药物的膜通透性^[3], 另一方面 PEG 积累可导

致超敏反应、补体激活免疫应答等不良反应^[22]。

细胞穿膜肽(cell penetrating peptide, CPPs)因具有良好的细胞穿透活性,且穿膜效率高、细胞毒性低等优点而获得广泛关注^[23-24]。CPPs是由5~30个氨基酸组成的短序列氨基酸,具有阳离子或两亲特征,通过能量依赖性 or 独立机制绕过细胞膜的选择性屏障。近期有研究证实了CPPs可逃逸P-gp介导的MDR,通过制备CPPs修饰的结晶银纳米粒,体外和体内实验均发现有效抑制MDR,推测可能是因为CPPs修饰后细胞内渗透显著增强,导致细胞中药物增加^[23]。

另外,在纳米载体表面辅以可以被特定受体识别的配体可增强靶向作用,如表皮生长因子和单克隆抗体,以及具有靶向作用的肽类物质,如转铁蛋白及叶酸等,均已被证实与纳米载体具有良好的协同作用^[3-4]。

药物共递送纳米载体不仅可联合化疗药物及促进策略,也可联合2种化疗药物,如利用纳米载体特性,共递送水溶性相似的2种化疗药物,甚至共递送疏水性和亲水性药物,通过对肿瘤的不同作用机制获得更好的克服MDR作用^[3-4]。

4 药物共递送纳米载体研究新方向

虽然P-gp上调和改变凋亡仍是MDR实验中受关注的主要目标,通过调节纳米载体的物理化学性质,如大小、形状、表面亲水性、 ζ 电位等可提升到达靶部位的效率,而采用配体修饰可进一步提高靶向效率,但基于临床MDR机制的复杂性,下列策略可能比较有前景。

4.1 精确药物负载药物共递送纳米载体

显然,联合治疗的协同和拮抗作用高度依赖于联合用药之间的相对浓度^[4]。Aryal等^[7]通过将药物共价连接到具有均匀长度和结构的聚合物链上来实现一致且可控的药物载药量,将DOX和羟基喜树碱(CPT)用于合成均匀分子量的聚丙交酯(PLA)聚合物,并制备大小均一的脂质包裹聚合物,通过调整DOX-PLA:CPT-PLA摩尔比就可精确控制纳米载体中DOX和CPT的负载量,细胞毒实验显示,精确比药物共递送纳米载体较单独荷载DOX更有效。药物-聚合物缀合方法为通过比率控制的多药物负载纳米载体的简单组装提供了思路^[25]。

4.2 呈时序释放的药物共递送纳米载体

纳米载体中化疗药物和其他组分的先后释放顺序有可能影响纳米载体克服MDR作用,如P-gp

抑制剂有浓度依赖性^[26],若P-gp抑制剂和药物同时释放,可导致在P-gp功能被抑制前即有大量的药物被泵出细胞,如设计的药物载体中P-gp抑制剂较药物优先释放,可有效提升药物载体克服MDR效果^[22]。为此,Sun等^[27]设计了一个独特的MSNs,由不同大小的介孔和独特的核-壳结构组成,将大分子的siRNA和小分子化疗药物DOX分别装载在不同介孔,首先释放siRNA下调细胞膜中P-gp表达,从而增强随后从MSNs内核中释放的DOX的抗肿瘤作用,体外细胞实验和在体研究均证实可有效地抑制MDR肿瘤的生长;Meng等^[28]将DOX和siRNA用高分子材料壳聚糖-硬脂胺双硫键嵌段共聚物(CSO-ss-SA)分别包裹,siRNA首先释放沉默MDR1从而抑制P-gp,接着释放DOX,使对耐乳腺癌细胞MCF-7/ADR的细胞毒作用增加6.4倍。

4.3 针对肿瘤微环境设计药物共递送纳米载体

近年来发现肿瘤微环境是一个低pH值、缺氧并有多免疫细胞组成的复杂结构,对肿瘤的生长、增殖及转移具有重要的调控作用^[29-30]。肿瘤滞留效应设计的纳米载体、pH响应型纳米载体、还原响应型纳米载体、酶响应型纳米载体、温度响应型纳米载体。事实上,肿瘤微环境也成为国家自然科学基金的热门主题,共批准资助项目达62项。

5 结论和展望

纳米载体为克服肿瘤MDR提供了强大平台,其组成灵活多变使之能联合其他多种策略,为克服肿瘤MDR提供新选择。如多个纳米载体联合其他手段已进入2期临床^[4],而笔者前期论文亦证实纳米载体联合其他策略可更有效克服MDR^[11-15]。

另一方面,药物共递送纳米载体联合其他策略还未见成熟产品上市,为获得体内有效克服MDR效果还需思考^[3]:①药动学多样性。不同药物的药动学不同,通过基于胞内动力学优化组合药物的有效剂量可为在体给药提供最佳方案,但由于体内过程的复杂性,肿瘤中的药物比例也可能发生变化;②生理变化。纳米载体须有效靶向药物分子靶点,这将导致纳米载体克服MDR的疗效变化,而纳米载体易被肝、肺和脾等RES系统大量吞噬,从而带来潜在的安全性问题,如为了抑制P-gp介导耐药,将化疗药物与MDR抑制剂共同包裹,这可促进肿瘤中药物摄取,但也增加了肝毒性的风险;③剂量最优化。如当化疗药物

联合外排泵抑制剂时, 最优方案应预先使用一定量的外排泵抑制剂发挥作用, 但由于联合用药间PK的差异以及剂量不足常使联合用药的疗效难以预测。

药物共递送纳米载体可实现不同机制联合而发挥作用, 药物组合的多样性和靶向递送、实施药物时序暴露是基于药物共递送纳米载体相对于传统疗法的主要优点。虽然批次间的不一致性和可规模生产是许多药物共递送纳米载体的主要挑战之一, 笔者相信, 药物共递送纳米载体的持续研究将寻找到临床满意的克服肿瘤MDR方案。

REFERENCES

- [1] LI T A, XU D H, GAO J Q. Recent advances in inorganic materials-based nanoparticles to overcome multidrug resistance of cancer cells [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2016, 51(16): 1360-1363.
- [2] XU D H, GAO J Q, LIANG W Q, et al. Study progress of overcoming multidrug resistance by solid lipid nanoparticle [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2010, 45(6): 401-403.
- [3] ZHANG M, LIU E, CUI Y, et al. Nanotechnology-based combination therapy for overcoming multidrug-resistant cancer [J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14(3): 212-227.
- [4] HU C M, ZHANG L. Nanoparticle-based combination therapy toward overcoming drug resistance in cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(8): 1104-1111.
- [5] WANG H, ZHAO Y, WANG H, et al. Low-molecular-weight protamine-modified PLGA nanoparticles for overcoming drug-resistant breast cancer [J]. *J Control Release*, 2014(192): 47-56.
- [6] HUANG W, CHEN L, KANG L, et al. Nanomedicine-based combination anticancer therapy between nucleic acids and small-molecular drugs [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017(115): 82-97.
- [7] ARYAL S, HU C M, ZHANG L. Polymeric nanoparticles with precise ratiometric control over drug loading for combination therapy [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(4): 1401-1407.
- [8] WANG Z, HO P C. A nanocapsular combinatorial sequential drug delivery system for antiangiogenesis and anticancer activities [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(27): 7115-7123.
- [9] LI C, WALLACE S. Polymer-drug conjugates: recent development in clinical oncology [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(8): 886-898.
- [10] WANG M. Construction of pluronic-modified dendrimer conjugates-based nano-drug delivery system for overcoming tumor multidrug resistance [D]. Hangzhou: Zhejiang University(浙江大学), 2017.
- [11] XU D H. Overcome multidrug resistance by doxorubicin nanocarriers [D]. Hangzhou: Zhejiang University(浙江大学), 2008.
- [12] LI T A, YANG J M, XU D H, et al. Overcoming cancer multidrug resistance by doxorubicin-TiO₂ nanoparticles [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2018, 53(14): 1198-1202.
- [13] LI T A. Overcoming multidrug resistance by doxorubicin and schisandrin B co-delivery liposomes [D]. Hangzhou: Zhejiang University(浙江大学), 2017.
- [14] LI T A, YANG J M, XU D H, et al. Co-delivery of doxorubicin and schisandrin B by liposome to overcome multidrug resistance [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2017, 52(20): 1832-1836.
- [15] YANG J M, LI T A, XU D H. Mechanism study of doxorubicin-schisandrin B co-delivery liposomes to overcome multidrug resistance [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2017, 34(12): 1679-1682.
- [16] GANTA S, AMIJI M. Coadministration of Paclitaxel and curcumin in nanoemulsion formulations to overcome multidrug resistance in tumor cells [J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(3): 928-39.
- [17] SOMA C E, DUBERNET C, BENTOLILA D, et al. Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and cyclosporin A in polyalkylcyanoacrylate nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2000, 21(1): 1-7.
- [18] VAN VLERKEN L E, DUAN Z, SEIDEN M V, et al. Modulation of intracellular ceramide using polymeric nanoparticles to overcome multidrug resistance in cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 4843-4850.
- [19] BYEON Y, LEE J W, CHOI W S, et al. CD44-targeting plga nanoparticles incorporating paclitaxel and fak sirna overcome chemoresistance in epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(21): 6247-6256.
- [20] BARTSCH M, WEEKE-KLIMP A H, MEIJER D K, et al. Cell-specific targeting of lipid-based carriers for ODN and DNA [J]. *J Liposome Res*, 2005, 15(1/2): 59-92.
- [21] HAN M, LV Q, TANG X J, et al. Overcoming drug resistance of MCF-7/ADR cells by altering intracellular distribution of doxorubicin via MVP knockdown with a novel siRNA polyamidoamine-hyaluronic acid complex [J]. *J Control Release*, 2012, 163(2): 136-144.
- [22] MARKMAN J L, REKCHENETSKIY A, HOLLER E, et al. Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(13/14): 1866-1879.
- [23] LIU J, ZHAO Y, GUO Q, et al. TAT-modified nanosilver for combating multidrug-resistant cancer [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(26): 6155-6161.
- [24] PAN L, LIU J, HE Q, et al. Overcoming multidrug resistance of cancer cells by direct intranuclear drug delivery using TAT-conjugated mesoporous silica nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(11): 2719-2730.
- [25] LUO S, GU Y, ZHANG Y, et al. Precise ratiometric control of dual drugs through a single macromolecule for combination therapy [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(7): 2318-2327.
- [26] HUO Q, ZHU J, NIU Y, et al. pH-triggered surface charge-switchable polymer micelles for the co-delivery of paclitaxel/disulfiram and overcoming multidrug resistance in cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017(12): 8631-8647.
- [27] SUN L, WANG D, CHEN Y, et al. Core-shell hierarchical mesostructured silica nanoparticles for gene/chemo-synergistic stepwise therapy of multidrug-resistant cancer [J]. *Biomaterials*, 2017(133): 219-228.
- [28] MENG T, LU B, SHAO S, et al. Sequential therapy with redox-responsive glucolipid nanocarrier separately delivering siRNA and doxorubicin to overcome multidrug resistance [J]. *Int J Pharm*, 2017, 534(1/2): 368-377.
- [29] HUANG W, ZHAO H, WAN J, et al. pH- and photothermal-driven multistage delivery nanoplatfrom for overcoming cancer drug resistance [J]. *Theranostics*, 2019, 9(13): 3825-3839.
- [30] MAO C, LI F, ZHAO Y, et al. P-glycoprotein-targeted photodynamic therapy boosts cancer nanomedicine by priming tumor microenvironment [J]. *Theranostics*, 2018, 8(22): 6274-6290.

收稿日期: 2019-05-24

(本文责编: 曹粤锋)