

抑制癌症治疗多药耐药性的纳米药物递送体系

葛界芳, 熊向源*

(江西科技师范大学 生命科学学院, 江西 南昌 330013)

摘要: 多药耐药 (MDR) 是指肿瘤细胞对传统和新型化疗药物产生耐药性的现象, 成为治疗恶性肿瘤的重要障碍。近年来, 已发现纳米药物递送体系 (NDDS) 在抑制肿瘤 MDR 方面表现出独特优势, 可增加药物的溶解度和稳定性, 避开药物外排泵、以更低的剂量和更少的副作用实现目标部位更高的药物浓度。因此, NDDS 成为克服癌症 MDR 的有效策略。介绍了肿瘤 MDR 机制; 从多肽类配体、叶酸靶向配体、转铁蛋白靶向配体、透明质酸配体、双配体及其他配体 5 个方面总结了辅助纳米粒子克服 MDR 的研究进展; 综述了内源性及外源性刺激响应型纳米药物的设计、结构以及克服 MDR 的效果; 提出了抑制癌症治疗多药耐药性的 NDDS 存在的问题及未来发展方向。

关键词: 多药耐药; 纳米药物递送体系; 药物载体; 配体; 刺激响应

中图分类号: R943 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2023) 05-0989-11

Nanoscale drug delivery systems for multidrug resistance inhibition in cancer therapy

GE Jiefang, XIONG Xiangyuan*

(School of Life Science, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, Jiangxi, China)

Abstract: Multi-drug resistance (MDR), the phenomenon of tumor cells resistant to traditional and new chemotherapeutic drugs, has become an important obstacle to the treatment of malignant tumors. In recent years, it has been found that nanoscale drug delivery systems (NDDS) have unique advantages in inhibiting tumor MDR, including promoting the solubility and stability of drugs, avoiding drug efflux pumps, achieving higher drug concentrations at the target site with lower doses and negligible toxic side effects. Therefore, NDDS has emerged as an effective strategy to overcome MDR in cancer treatment. Herein, the MDR mechanism of tumor cells was introduced, followed by summarization on the research progress of ligands assisting nanoparticles for MDR inhibition, mainly peptide ligands, folate targeting ligands, transferrin targeting ligands, hyaluronic acid ligands, dual ligands and others. Furthermore, the design, structure and MDR inhibition effect of endo- and exogenous stimuli-responsive nanoscale drugs were reviewed. Finally, the existing problems and future development direction of nanoscale drug delivery systems for inhibiting multidrug resistance in cancer therapy were discussed.

Key words: multi-drug resistance; nanoscale drug delivery systems; drug carrier; ligand; stimulus response

根据 SIEGEL 等^[1]报道, 新增确诊癌症病例约 191 万例, 其中癌症死亡人数预计可达 61 万人, 恶性肿瘤的治疗仍然是全球医学领域竭力攻克的一大临床难题。化疗结合手术通常是治疗大多数癌

症的核心方案, 然而辅助化疗和新辅助化疗都有严重的副作用, 导致很高的死亡率和发病率。由于靶点不明确、选择性差、宿主耐受性差、化疗药物在肿瘤部位的药代动力学和生物利用度低, 并且大量

收稿日期: 2022-08-19; 定用日期: 2022-10-08; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220772

基金项目: 江西省自然科学基金重点项目 (20212ACB206003)

作者简介: 葛界芳 (1999—), 女, 硕士生, E-mail: 172737576@qq.com。联系人: 熊向源 (1977—), 女, 教授, E-mail: xy.xiong@qq.com。

患者在治疗过程中会对多种结构不同、作用机制各异的抗肿瘤药物产生耐药性,这种现象被称为“MDR”^[2]。据估计,患者 90% 以上的治疗失败是由 MDR 引起的,存活的癌细胞对药物没有反应,导致肿瘤复发^[3]。

MDR 涉及复杂而多样的作用机制,这些机制可以在肿瘤发展和治疗过程中同时发生,从而导致癌症复发,并最终导致患者死亡。因此,对 MDR 分子机制的准确理解是开发有效治疗方法的第一步。耐药通常分为两类:内在耐药(化疗前存在)和获得性耐药(由化疗药物诱导)。两种表型 MDR 的发生涉及多种因素^[4],相关机制可以概括为以下 6 点:

(1) 药物摄取减少;(2) 药物新陈代谢;(3) 药物外流增加;(4) 特定药物靶点的减少/丢失/改变;(5) DNA 修复增强;(6) 衰老逃逸。总体而言,如果细胞内药物浓度显著降低或诱导细胞凋亡和 DNA 损伤等调节途径改变,则抗癌药物无效。除了分子水平上的这些变化,肿瘤微环境(TME)在 MDR 的发展中也起着关键作用^[5]。例如:异常的血管和淋巴系统导致肿瘤内高压和缺氧,进一步限制了药物对肿瘤的渗透。因此,亟需开发新的药物递送体系,既能将化疗药物递送到肿瘤深处,又具有克服肿瘤 MDR 的能力。用于癌症治疗的新型纳米药物代表了一种创新和具有前景的治疗方法^[6],使用被动和主动靶向增强药物在癌细胞中的摄取和选择性细胞内蓄积来减轻其对正常组织的毒性,从而克服传统小分子化疗药物的各种限制。纳米药物递送系统的设计使疏水药物增溶,实现多种药物组合输送、增加药物剂量在肿瘤部位的蓄积以及克服癌细胞的耐药性^[7]。

本文概述了利用纳米粒子(NPs)逆转癌细胞 MDR 的策略。重点介绍了各种配体功能化的纳米粒子和具有不同刺激反应能力的纳米粒子在克服 MDR 方面的进展,讨论了这些纳米药物的材料设计、结构以及克服 MDR 的效果。

1 肿瘤多药耐药机制

化疗是目前治疗转移性癌症最有效的方法之一,不幸的是,大量患者在治疗过程中会产生耐药性。ASSARAF 等^[8]报道,每年新增的 MDR 表型癌症病例超过 50 万例。因此,了解 MDR 机制对于避免化疗失败至关重要。MDR 可由多种机制引起,如药物摄取减少、药物新陈代谢、药物外流增加、药物靶点改变、DNA 修复增强、衰老逃逸(图 1)。此外,TME 特殊的 pH 梯度也与 MDR 的形成有关。

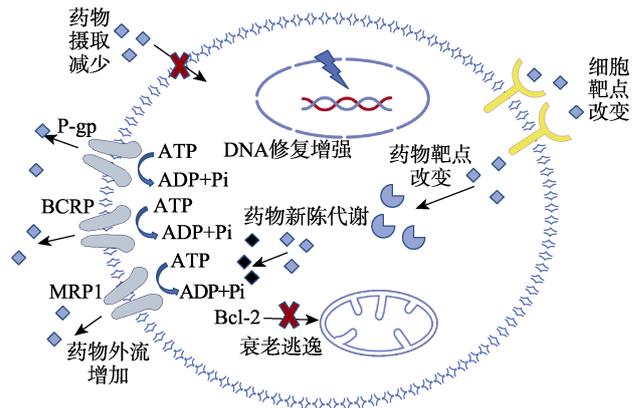


图 1 药物耐药性的一般机制

Fig. 1 General mechanisms of drug resistance

药物摄取减少。药物与许多分子反应,形成复杂的形态分布,并且可以通过被动扩散、内吞或主动运输进入细胞。然而,除了药物本身的生物化学性质,质膜是阻止药物到达细胞内的主要障碍。其中,三磷酸腺苷结合盒(ABC)转运体和多药耐药细胞中常见的脂代谢(神经酰胺途径)改变会导致脂质双层生物物理性质的改变,从而显著降低药物摄取^[9]。

药物新陈代谢。药物一旦进入细胞,药物代谢酶就是细胞抵抗的第二道防线。其中,谷胱甘肽转移酶、细胞色素 P4503A 和乙醛脱氢酶相关的 II 相酶是临床上最重要的药物代谢酶,主要作用是使药物解毒并增加其在恶性肿瘤细胞中的表达。治疗药物由细胞色素 P450 酶和环氧化物水解酶代谢,其代谢物可与 II 相酶结合并将活性物质转化为亲水性无毒代谢物结合物,随后,ABC 转运体将其排出体外。

药物外流增加。药物通过 ABC 超家族的跨膜蛋白介导和三磷酸腺苷(ATP)水解成二磷酸腺苷(ADP)和磷酸(Pi)供能的主动运输从细胞内流出^[10]。肿瘤中与 MDR 相关的 3 个主要外排泵,包括 P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和 MDR 相关蛋白 1(MRP1)^[11]。此外,由非 ABC 药物转运体介导的,如肺耐药蛋白(LRP)在各种 MDR 癌细胞系中过表达,导致药物在靶细胞内排出,从而显著抑制化疗药物的疗效。

药物靶点改变。表皮生长因子受体(EGFR)作为一种以表皮生长因子为配体的酪氨酸激酶家族的跨膜糖蛋白,在多种恶性肿瘤中过度表达,是癌症治疗的重要靶点。LEE 等^[12]研究发现,由于 EGFR 外显子 2~7 的缺失造成部分配体结合域丢失,导致表皮生长因子受体 III 型(EGFRvIII)突变,这可能会对治疗产生耐药性。

DNA 修复增强。癌细胞为持续生存会改变 DNA 修复途径,这是耐药的另一个主要原因。许多化疗药物,如顺铂(Cisplatin, Pt)和 5-氟尿嘧啶(5-FU)都是通过诱导 DNA 损伤来杀死癌细胞。

受损细胞对抗癌药物的 DNA 损伤反应 (DDR) 可能通过 DNA 损伤修复导致药物疗效降低, 从而导致耐药性^[13]。

衰老逃逸。在调节细胞存活中起关键作用的是 Bcl-2 蛋白家族, 该家族包括抗凋亡成员 (Bcl-2、Bcl-XL、Mcl-1) 和促凋亡成员 (BAX、Bak) 等^[14]。癌细胞通过增加抗凋亡蛋白活性或降低促凋亡蛋白活性避免细胞程序性死亡, 产生耐药性。

TME 可能与抗癌治疗的内在耐药有关。TME 是一个高度复杂和异质的集合, 不仅由癌细胞组成, 还包括免疫系统和上皮细胞, 以及这些细胞分泌的物质^[15]。MEHRAJ 等^[16]报道, 癌细胞在酸性 (pH 6.5~7.1) 外环境可能导致耐药性。癌细胞通过质子转运体的质子泵和 pH 传感器的调节, 形成所谓的“反向 pH 梯度”, 细胞内 pH 升高, 细胞外 pH 降低。反向的 pH 梯度损害了弱碱抗癌药的分布, 使癌细胞能够逃避细胞凋亡而导致耐药。

2 纳米药物递送体系

纳米药物递送体系在癌症诊断和治疗方面得到了广泛的研究, 并通过影响 ABC 转运体相关的药物外排机制, 成为克服 MDR 的最佳载体。这些纳米载体提高了难溶药物的稳定性, 最大限度地减少了药物清除, 延长治疗药物在局部肿瘤部位的停留时间, 并改变了药物的血液循环和组织分布。基于纳米粒子的给药体系使大量合理设计的治疗性纳米药物成为可能。

2.1 配体辅助纳米粒子克服多药耐药

2.1.1 多肽类配体

细胞内化效率是纳米粒子克服多药耐药的主要因素。NPs 可以与配体结合进行主动靶向, 通过受体介导的内吞作用帮助细胞有效摄取并改善多药耐药肿瘤细胞中的药物蓄积, 同时避免 P-gp 介导的药物外流。多肽因多功能性、稳定性、易结合性和对宿主的低免疫原性成为备受关注的配体。此外, 多肽能特异性地促进纳米粒子对肿瘤细胞的渗透, 增强纳米粒子在肿瘤部位的蓄积。到目前为止, 已经确定用于克服癌细胞 MDR 的潜在多肽包括 RGD、TAT、KLA、K237、IF-7 等 (表 1)。

带有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 序列的蛋白质通过与表面受体整合素结合, 将细胞锚定在细胞外基质上。特别是, RGD 与整合素 $\alpha\beta 3$ 受体具有高度亲和力, 这些整合素受体在内皮细胞和许多类型的癌症上过度表达, 从而使整合素成为癌症治疗的热门靶点^[17]。YUAN 等^[18]采用乳化-溶剂挥发法制备了维生素 E 琥珀酸酯接枝壳

寡糖 (VES-g-CSO) 和环状 RGD 修饰的 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (TPGS) 多功能给药体系靶向递送蟾毒灵 (BU) 提高耐药结肠癌的治疗效果。负载 BU 的 VES-g-CSO/TPGS-RGD 混合胶束直径为 140.3 nm, 通过增加细胞凋亡率和抑制 P-gp 外排克服 MDR。与游离 BU、负载 BU 的 VES-g-CSO (BU@VeC) 胶束、VES-g-CSO/TPGS 混合胶束 (BU@VeC/T) 相比, VES-g-CSO/TPGS-RGD 混合胶束 (BU@VeC/T-RGD) 在人结肠癌阿霉素耐药株 (LOVO/ADR) 和人结肠癌草酸铂耐药细胞 (HCT116/LOHP) 中表现出良好的稳定性、较高的细胞内摄取和较强的细胞毒性 (图 2)。

富含精氨酸的细胞穿透肽 (CPPs), 特别是源于 HIV-1 病毒的 TAT 肽, 被证明是将纳米粒子转移到细胞核中的有效载体。最近, JIANG 等^[19]设计了一种基于 TAT 多肽修饰的分级靶向纳米微球 (^DA-TAT-NP/Pt)。分级靶向是一种新的靶向策略, 包括基于高渗透长滞留 (EPR) 效应的肿瘤组织靶向和基于靶向配体或正电荷的肿瘤细胞靶向两个阶段。NPs 在不同的递送阶段需要不同的表面电荷, 带负电荷的 2,3-二甲基马来酸酐 (DA) 掩蔽 TAT 肽, 从而避免血液循环的快速清除, 并通过 EPR 效应有效地蓄积到肿瘤组织中。屏蔽的 TAT 在胞外 pH 作用下重新激活, 重新激活的 ^DA-TAT-NP/Pt 与带负电荷细胞膜的强烈静电相互作用增强了细胞内化, 并靶向细胞核, 导致 Pt-DNA 加合物的显著增加, 从而使耐药细胞对化疗药物敏感。这一策略为克服药物传递生理障碍提供了一种潜在的可能, 并有望在未来的临床中应用。

在化疗中靶向线粒体的多功能聚合物可以破坏线粒体以抑制 ATP 的产生和激活细胞凋亡, 从而克服 MDR。其中, _D(KLAKLAK)₂ (KLA) 是一种带正电荷的线粒体靶向促凋亡多肽, 当达到阈值浓度 (10 $\mu\text{mol/L}$) 时, 能够靶向线粒体并破坏线粒体膜。LIU 等^[20]设计了一种偶联融合蛋白的树枝状 DNA 纳米载体。融合蛋白由 PsTag 多肽 [一种由 5 个氨基酸 (P、S、T、A 和 G) 组成的新型无电荷和非结构重组多肽]、基质金属蛋白酶 2 (MMP2) 和 KLA 融合而成。结果表明, 该纳米载体在人乳腺癌阿霉素耐药细胞 (MCF-7/ADR) 中表现出较强的耐药逆转能力。由 KLA 修饰的纳米载体可以有效地将药物输送到敏感和耐药癌细胞的线粒体, 通过线粒体靶向给药和激活线粒体凋亡通路可以克服多药耐药。此外, 与以线粒体为靶标的亲脂性阳离子 (TPP) 相比, KLA 修饰的纳米载体能表现出更高的安全性。

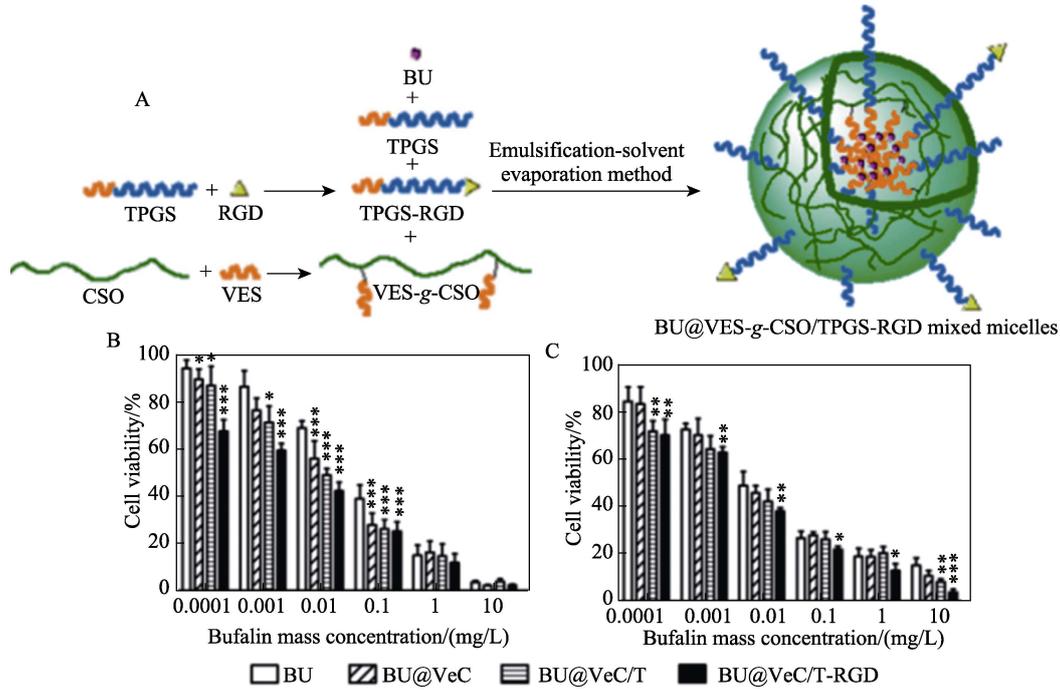


图 2 BU@VeC-g-CSO/TPGS-RGD 混合胶束的形成机理 (A)；载 BU 和 BU 胶束在 37 °C 下 48 h 对 HCT116/LOHP 细胞 (B) 和 LOVO/ADR 细胞 (C) 的细胞毒性作用^[18]

Fig. 2 Formulation mechanism of BU@VeC-g-CSO/TPGS-RGD mixed micelles (A); Cytotoxicity of BU and BU-loaded micelles on the HCT116/LOHP cells (B) and LOVO/ADR cells (C) in 48 h at 37 °C^[18]

2.1.2 叶酸靶向配体

叶酸受体 (FR) 具有在肿瘤细胞上高表达 (100~300 倍) 的特点, 这使其成为癌症的潜在治疗靶点。与多肽相比, 小分子叶酸 (FA) 作为靶向配体具有明显优势。例如: 在储存过程和酸性/碱性介质中增加了稳定性, 并且无毒性或免疫反应的风险。FA 化学修饰简单, 针对不同细胞类型或特定器官的 FR 靶向给药可能在最大限度地提高治疗效果的同时将副作用降至最低, 因此容易扩大到临床应用。目前, 开发很多 FA 修饰的 NDSS 来克服 MDR。

为了克服外排泵非依赖性的化疗耐药机制, BEAK 等^[21]成功开发了一种基于 FA 偶联脂质体的多功能纳米载体, 可以负载紫杉醇 (PTX) 和姜黄素 (Cur)。这种新的体系具有 FA 靶向递送和 2-羟丙基环糊精定时释放 Cur 和 PTX 的治疗优势, 从而克服了 MCF-7/ADR 细胞的耐药性。

携带化疗药物和多药耐药抑制剂的 NDSS 在克服 MDR 方面显示出有效的协同效应。ZHONG 等^[22]基于聚乳酸羟基乙酸纳米粒子 (PLGA NPs)、磷脂-聚乙二醇 (DSPE-PEG) 和磷脂-聚乙二醇-叶酸 (DSPE-PEG-FA) 的纳米红细胞体系 (PTX/TQR NPs@NanoRBC-PEG/FA), 用于 PTX 和 2-醛基-4-甲氧基苯硼酸 (TQR) 的联合传递, 以克服乳腺癌的 MDR。通过 FR 介导的内吞作用, 该纳米体系将 PTX 和 TQR 同时转运到人乳腺癌紫杉醇耐药细胞

(MCF-7/Taxol) 细胞中, TQR 显著抑制了 P-gp 外流效应, 增加了 PTX 的蓄积。此外, 与只负载 PTX 的纳米红细胞体系 (PTX NPs@NanoRBC-PEG/FA) 相比, PTX/TQR NPs@NanoRBC-PEG/FA 组的细胞内活性氧 (ROS) 水平和丙二醛 (MDA) 水平分别增加了 1.38 倍和 1.36 倍 (图 3)。WANG 等^[23]构建了共输送阿霉素 (DOX) 和抑制剂 (SIS3) 的 FA 靶向聚合物胶束载体。与游离 DOX 相比, 该载体血液循环时间长, 抗肿瘤活性强。靶向纳米载体联合递送化疗药物和多药耐药抑制剂可能是一种很好的策略, 因为其具有独特的优势, 如在肿瘤部位分布更好, 循环时间合理延长, 副作用少, 靶向性好。因此, 靶向纳米药物体系将抗癌药物与 P-gp 抑制剂相结合在克服 MDR 方面具有很大的应用价值。

2.1.3 转铁蛋白靶向配体

事实上, 含靶向配体的纳米粒子是目前许多研究人员关注的重点, 但主动靶向的纳米药物进入临床阶段的很少, 值得注意的是, 几种定位于转铁蛋白受体 (TfR) 的靶向纳米粒子已获批进行临床实验^[24]。TfR 是一种跨膜同源二聚体, 在大多数健康细胞表面普遍表达水平较低, 在肿瘤细胞高表达。转铁蛋白 (Tf) 是一种含 679 个氨基酸残基的血清糖蛋白, 相对分子质量约为 7.9×10^4 , 经过修饰与纳米药物偶联可以靶向 TfR。因此, Tf 已广泛应用于主动靶向药物。

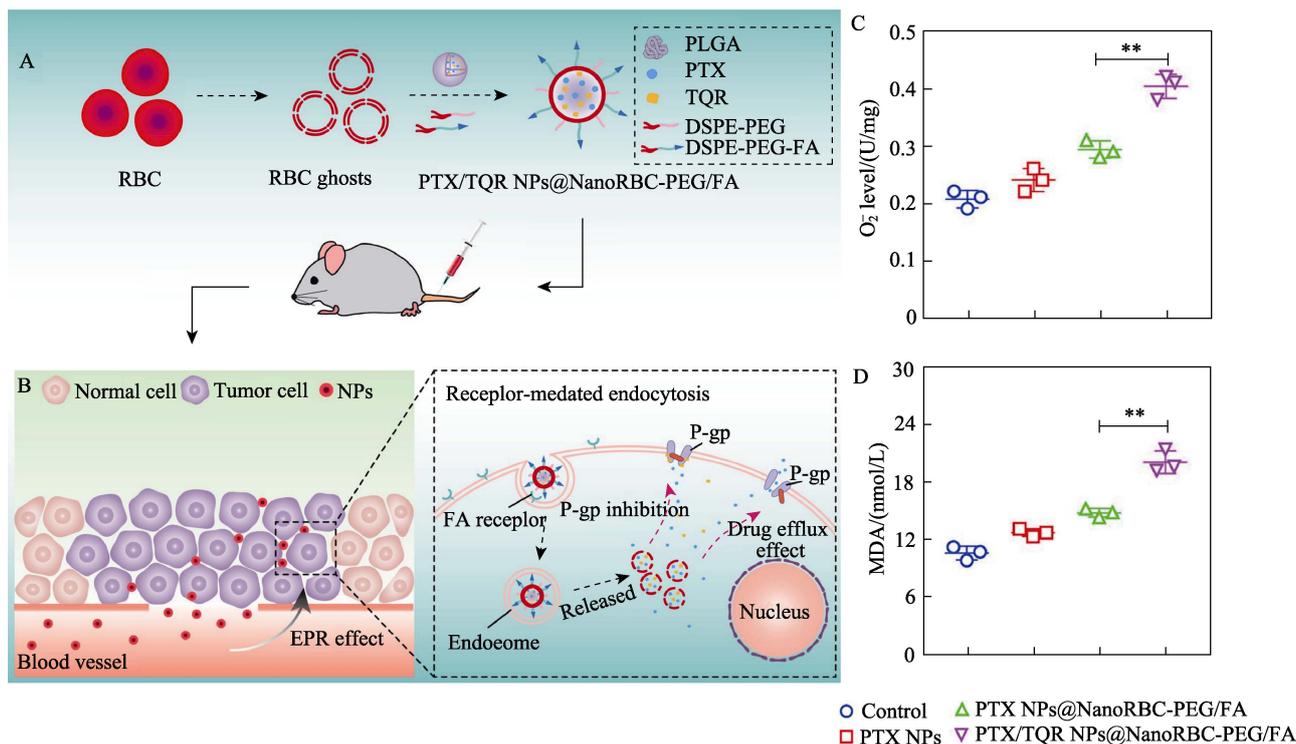


图 3 PTX/TQR NPs@NanoRBC-PEG/FA 的制备过程示意图 (A); PTX/TQR NPs@NanoRBC-PEG/FA 在 MCF-7/Taxol 肿瘤中的主动靶向作用及 MDR 逆转治疗 (B); 孵育 48 h 后, PTX NPs、PTX NPs@NanoRBC-PEG/FA 和 PTX/TQR NPs@NanoRBC-PEG/FA 诱导 MCF-7/Taxol 细胞 ROS (C)、MDA (D) 水平的变化^[22]

Fig. 3 Schematic diagram of preparation process of PTX/TQR NPs@NanoRBC-PEG/FA (A); Active targeting effect and MDR reversing therapy of PTX/TQR NPs@NanoRBC-PEG/FA in MCF-7/Taxol tumors (B); Levels of ROS (C) and MDA (D) in MCF-7/Taxol cells induced by PTX NPs, PTX NPs@NanoRBC-PEG/FA and PTX/TQR NPs@NanoRBC-PEG/FA after 48 h incubation^[22]

研究表明, Tf 功能化的 NPs 增强了药物对耐药肿瘤细胞的递送, 在一定程度上逆转了它们的耐药性。SCHEEREN 等^[25]采用纳米沉淀法制备了 PLGA NPs, 并将其与 Tf 偶联。在耐药细胞系中, Tf 结合的 NPs 显示出比非靶向 NPs 更高的 ROS, 从 3.75% 增至 86.45%。包裹 PTX 和 TQR 的 Tf-偶联聚乙二醇-磷乙醇胺 (PEG-PE) 胶束在逆转人卵巢癌紫杉醇耐药细胞 (SKOV-3TR) 细胞耐药性的治疗中显示出协同作用^[26]。Tf 靶向胶束增强了球体的穿透能力, 这也进一步证实开发的体系可以到达肿瘤肿块的更深层。总体而言, Tf 纳米载药系统在抗肿瘤治疗和逆转多药耐药方面有很大的应用前景。

2.1.4 透明质酸配体

透明质酸 (HA) 是一种天然多糖衍生物, 是细胞外基质的主要成分, 对细胞的生长、增殖和黏附至关重要。HA 选择性与癌细胞表面的糖蛋白 (CD44) 结合并参与关键生物学活动, 包括细胞增殖、黏附、分化、迁移、侵袭和血管生成。此外, HA 的高度特异性、低毒、高生物相容性和生物降解性使其成为负载细胞毒性药物纳米粒子的癌症靶向配体。

LIU 等^[27]在来源于人胚胎肾 (HEK293T) 细胞

的胞外囊泡 (hEVs) 添加类脂链接枝的 HA (lipHA), 构建了一种具有肿瘤靶向性的天然纳米载体 (DOX@lipHA-hEVs)。该载体通过特异性识别 CD44, 深入肿瘤细胞, 并抑制由 ABCB1 基因编码 P-gp 的功能, 从而减少药物外流 (图 4)。

NDDS 中主动靶向联合用药的方法可以实现几种 MDR 机制的同时逆转。经 HA 修饰的阳离子核壳纳米粒透明质酸/聚乙烯亚胺纳米粒 (HA/PEI NPs), 负载疏水性的多西紫杉醇 (DTX) 和肝外细胞色素 P450 1B1 (CYP1B1) 抑制剂 α -萘黄酮 (ANF), 通过降低 CYP1B1 表达, 提高药物的生物利用度, 以对抗细胞色素 P1B1 诱导的乳腺癌多药耐药^[28]。WANG 等^[29]构建的 HA 修饰的纳米靶向共给药系统, 将疏水性化疗药物 PTX 与微小核糖核酸 (miRNA) 联合应用于卵巢癌的多药耐药, 其可以与在耐 SKOV-3TR 中高表达的 CD44 受体特异性结合, 实现有效细胞摄取, 并使肿瘤部位的通透性提高 150%。

2.1.5 双配体及其他

基于肿瘤细胞上特定受体的过度表达, 主动靶向纳米药物已能够通过受体介导的内吞作用有效地将活性物质输送到肿瘤细胞。

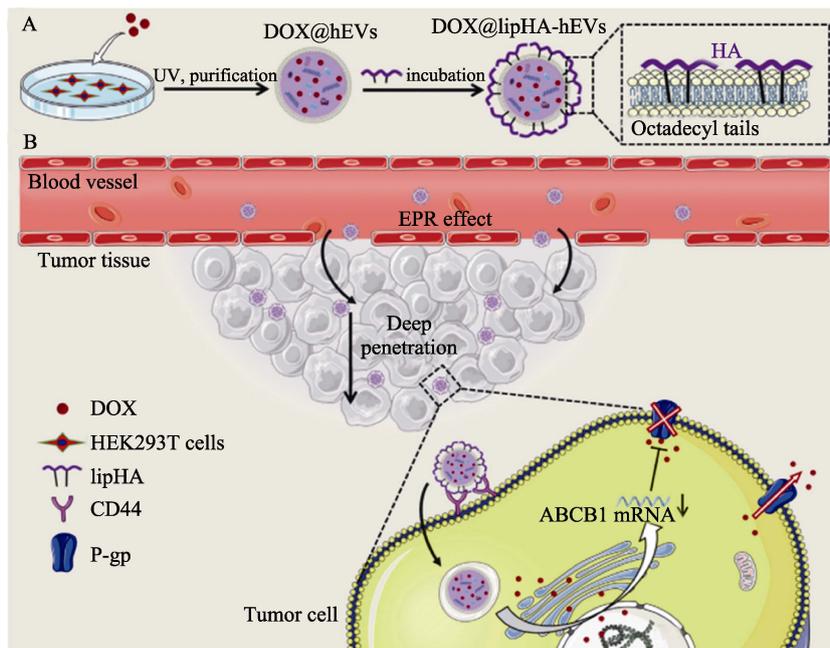


图 4 DOX@lipHA-hEVs 的制备过程示意图 (A) ; DOX@lipHA-hEVs 的递送途径和其对耐药肿瘤的治疗作用机制 (B) [27]

Fig. 4 Schematic diagram of preparation process of DOX@lipHA-hEVs (A); DOX@lipHA-hEVs delivery route and mechanisms underlying their therapeutic effects against drug resistant tumors (B)[27]

表 1 配体介导的纳米药物递送体系
Table 1 Ligand-mediated nanoscale drug delivery systems

| 配体类型 | 靶向受体 | 纳米载体 | 药物/抑制剂 | 靶向细胞系 | 参考文献 |
|-------------------|------------------------|---|-------------|------------------------------------|------|
| 肽 | 整合素 $\alpha v \beta 3$ | VES-g-CSO/TPGS 混合胶束 | BU | LOVO/ADR 和 HCT116/LOHP 细胞 | [18] |
| | 核孔复合体 (NPCs) | 聚乙二醇-聚 3-甲基丁基乙二醇磷酸酯纳米微粒 [PEG-P(3MeBEP) NMs] | Pt | 人肺癌阿霉素耐药细胞 (A549R) | [19] |
| | | 金纳米粒子 (Au NPs) | ANS | 人乳腺癌阿霉素耐药细胞 (MCF-7/ADR) | [33] |
| 膜联蛋白 1 | 膜联蛋白 1 | 聚乙二醇-聚乙二酯纳米粒子 (PEG-PLA NPs) | PTX | MCF-7/ADR 细胞 | [34] |
| | | 脂质体 | PTX/Cur | MCF-7/ADR 细胞 | [21] |
| | | PLGA NPs | PTX/TQR | MCF-7/Taxol | [22] |
| | | 聚己内酯-SS-聚乙二醇-SS-聚己内酯囊泡 (PCL-SS-PEG-SS-PCL PS) | PTX、DOX/TQR | MCF-7/ADR 细胞 | [35] |
| 叶酸 | 叶酸受体 | 聚丙三甲酸-聚己内酯纳米粒子 (TRI-PCL NPs) | DOX/Cur | MCF-7/ADR 细胞 | [36] |
| | | 聚己内酯-SS-聚乙二醇-SS-聚己内酯囊泡 (PCL-SS-PEG-SS-PCL PS) | PTX、DOX/TQR | MCF-7/ADR 细胞 | [35] |
| 转铁蛋白 | 转铁蛋白受体 | PLGA NPs | DOX | 人卵巢癌耐药细胞 (NCI-ADR-RES) | [25] |
| | | PEG-PE 胶束 | PTX/TQR | SKOV-3TR 和人卵巢癌阿霉素耐药细胞 (A2780/ADR) | [26] |
| 透明质酸 | CD44 受体 | hEVs | DOX | MCF-7/ADR 细胞 | [27] |
| | | 聚乙烯亚胺和聚乳酸羟基乙酸纳米粒子 (PEI/PLGA NPs) | DTX/ANF | 高表达细胞色素 P1B1 的人乳腺癌耐药细胞 (MCF-7/1B1) | [28] |
| 叶酸和线粒体定位序列 | 叶酸受体和线粒体 | 纳米金刚石 (NDs) | DOX | MCF-7/ADR 细胞 | [31] |
| 基质金属蛋白酶 2 敏感多肽和叶酸 | 金属蛋白酶 2、叶酸受体 | 聚乙二醇-基质金属蛋白酶 2 敏感多肽-磷乙醇胺 (PEG-pp-PE) 和叶酸-聚乙二醇-磷乙醇胺 (FA-PEG-PE) PEG-pp-PE 和 FA-PEG-PE 混合胶束 | 达沙替尼 (DSB) | NCI-ADR-RES 细胞 | [32] |

然而, 由于肿瘤微环境的复杂性和肿瘤的异质性, 单一配体纳米递送体系的疗效仍然有限。近年来, 双配体纳米药物由于具有多种功能而引起了研究人员的极大兴趣^[30]。结合两种靶向配体可以提高特定肿瘤细胞对纳米药物的选择性和摄取, 尤其是具有两种表面受体的细胞。其中, 基于叶酸和线粒体定位序列 (MLS) 功能化的 NDs 递送体系, 在 MCF-7/ADR 细胞中, 对 DOX 摄取显著增加, 规避了 P-糖蛋白介导的耐药性, 显著提高 DOX 对 MCF-7/ADR 细胞的杀伤能力^[31]。该载体具有双功能的靶向配体, 可用于多模式成像、线粒体靶向和克服 MDR, 这也为肿瘤治疗提供新思路。YAO 等^[32]成功合成了 PEG-pp-PE 和 FA-PEG-PE 两种功能聚合物, 并构建了负载 DSB 的双靶向纳米粒子胶束 (MMP/FR)。MMP2 的触发下 PEG 脱壳, 纳米粒子胶束结构保持不变, 先前隐藏的 FA 暴露在胶束表面, 提高了癌细胞的药物摄取。此外, 双靶向胶束可以有效克服耐药细胞的耐药性, 并使药物治疗敏感化。

2.2 刺激响应型纳米药物

2.2.1 内源性刺激响应型纳米药物

2.2.1.1 pH 响应型

尽管纳米递送系统可以通过 EPR 效应显著促进药物在肿瘤组织的蓄积, 但药物在细胞内转运过程中的低效释放也会导致多药耐药肿瘤细胞内药物浓度降低。因此, 药物的快速释放对于抑制肿瘤

MDR 至关重要。pH 响应型纳米粒子是逆转 MDR 的有效方法。因为实体瘤中存在 pH 梯度 (细胞外 6.5~7.2, 内小体 5.0~5.5, 溶酶体 4.0~5.0), 这些纳米粒子在生理 pH 下保持稳定, 但在酸性环境中由于不稳定酸的水解或化学基团质子化而崩溃, 导致药物释放。

CHEN 等^[38]将抗癌药物 (DOX) 和化疗增敏剂吡咯烷二硫代氨基甲酸盐 (PDTC) 成功地共包裹在 pH 敏感的聚合物纳米粒子中, 以克服耐药性, 提高治疗效果。双载药纳米粒子呈球形, 直径约 220 nm, 负电位, 具有良好的生理稳定性。在酸性条件下, 邻位酯键断裂, 导致 DOX 和 PDTC 释放。与其他酸不稳定的键如缩酮和缩醛相比, 邻位酯键在弱酸性条件下更敏感, 这可能有助于肿瘤细胞中药物的快速释放。

SHAO 等^[39]通过物理嵌入的方法将 DOX 和槲皮素 (QUR) 封装到空心介孔 SiO₂ 纳米粒子 (HMSNs) 中, 得到 HMSNs@QD 粒子, 对其引入一种对 pH 敏感的聚多巴胺 (PDA) 膜 (HMSNs-PDA@QD)。通过迈克尔加成反应在 PDA 膜表面修饰甲氧基聚乙二醇胺 (mPEG-NH₂) 保护层 (PDA-PEG), 得到载体 HMSNs-PDA-PEG@QD, 其有效地抑制了非特异性蛋白质的吸附, 从而提高了血液循环的稳定性 (图 5)。当 HMSNs-PDA-PEG@QD 到达癌细胞部位后, 这两种药物在酸性微环境中释放, QUR 通过抑制 P-gp 来增强 DOX 的抗癌活性。

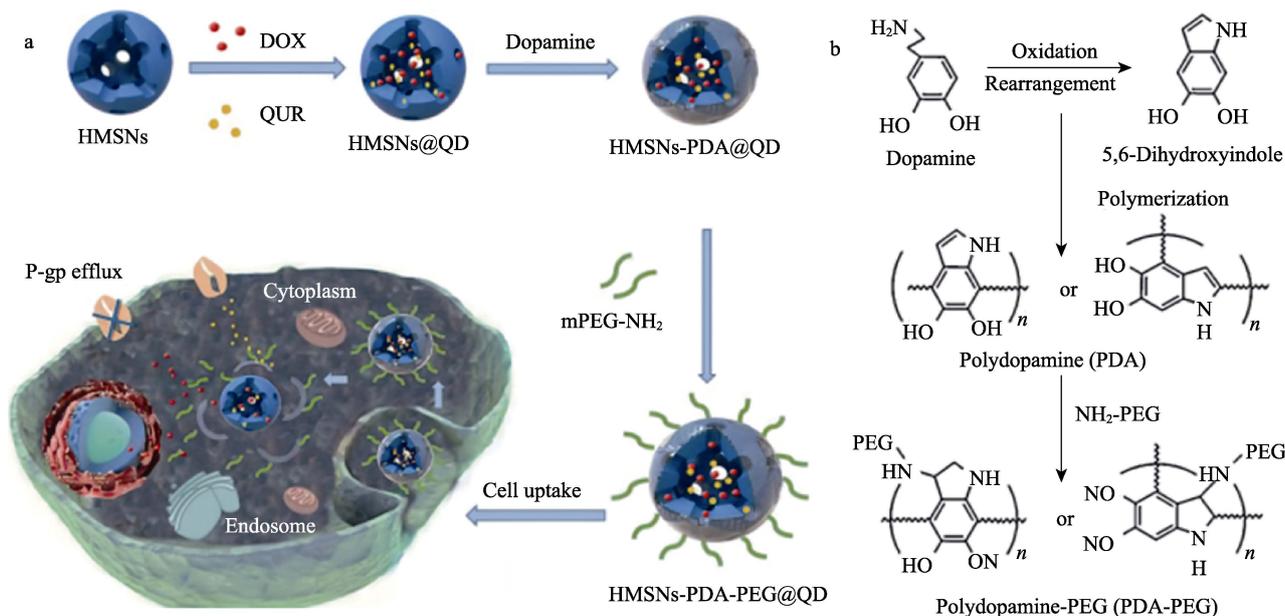


图 5 HMSNs-PDA-PEG@QD 合成过程示意图 (a); 多巴胺与 5,6-二羟基吲哚通过氧化聚合和迈克尔加成反应合成聚乙二醇偶联多巴胺薄膜 (b)^[39]

Fig. 5 Schematic diagram of preparation process of HMSNs-PDA-PEG@QD (a); Synthesis of PEG-conjugated polydopamine film through oxidative polymerization and Michael addition reaction with dopamine and 5,6-dihydroxyindole (b)^[39]

2.2.1.2 氧化还原响应型

与正常细胞相比,大多数肿瘤细胞由于同时过量产生 ROS 和谷胱甘肽 (GSH) 而呈现出氧化还原异质性的细胞内微环境。尤其是在耐药细胞中, GSH 浓度远远高于细胞外液中的浓度 (100~1000 倍)^[40]。这种氧化还原电势的差异已得到广泛研究。目前,使用的可还原连接体包括二硫键、硫醚键和二硒键。二硫键是最常见和最简单的方法,可以在聚合物中引入二硫键,或者在聚合物和药物之间引入二硫键以形成偶联物。随着二硫键的断裂,纳米粒子可能会因为结构转变而解体。

WANG 等^[41]开发了一种由聚乙二醇 (bPEG)、消耗 ATP 的 Pluronic P123 和 PEI 3 部分组成的阳离子多嵌段共聚物 (bPEG-SS-P123-PEI, PSPP), 共负载 PTX 和小干扰 RNA (siRNA)。首先, bPEG 在三乙胺作用下与 1,1'-羰基二咪唑 (CDI) 反应生成 bPEG-CDI; 接着, 胱胺二盐酸盐通过 bPEG-CDI 介导的偶联反应, 在 bPEG-CDI 末端引入二硫键, 得到了含胺基端的 bPEG (bPEG-SS); bPEG-SS 进一步与 CDI 激活的 Pluronic P123 (P123-CDI) 结合生成 bPEG-SS-P123 (PSP); 最后, 通过类似 CDI 介导的偶联反应, 将 PSP 末端的羟基与低相对分子质量 PEI 的伯胺 (PEI-NH₂) 反应, 得到最终产物

PSPP。胶束内化进癌细胞后, 在富含 GSH 的环境中, 二硫键迅速断裂使 PTX 和 siRNA 充分释放, 并且胶束逆转为单分子形式。快速地消耗 ATP [由 Pluronic P123 单体介导和 RNA 干扰 (RNAi)] 作用相结合实现了对 MDR 的双重调节 (减少药物外流、促进细胞凋亡) (图 6)。同样的方法合成的聚合物 Pluronic F127-SS-TPGS 能够诱导肿瘤细胞中 ROS 水平的升高, 通过二硫键的断裂加速 PTX 的解聚和释放, 最终改变细胞内氧化还原状态, 达到逆转 MDR 的目的^[42]。

QIN 等^[35]构建了 FA 修饰的 PCL-SS-PEG-SS-PCL PS 氧化还原响应型聚合物 (FA-TQR-Co-PS), 负载了 P-gp 抑制剂 (TQR)、抗癌药物 DOX 和 PTX。首先, FA-TQR-Co-PS 为双层层状结构, 具有很高的载药量, 可以同时输送 TQR、DOX 和 PTX。其次, FA-TQR-Co-PS 通过抑制 TQR 诱导的 P-gp 外排, 增加药物在 MCF-7/ADR 细胞中的蓄积。同时, 在 GSH 刺激下, PTX 和 DOX 被释放到细胞质中, 显著增强 MCF-7/ADR 细胞毒作用和促凋亡活性, 将细胞周期阻断在 DNA 合成后期/细胞分裂期 (G2/M 期)。其中, GSH 的刺激是纳米药物释放的关键。因此, 氧化还原型纳米粒子有望通过快速耗尽 ATP 来更有效地逆转 MDR, 从而提高治疗潜力。

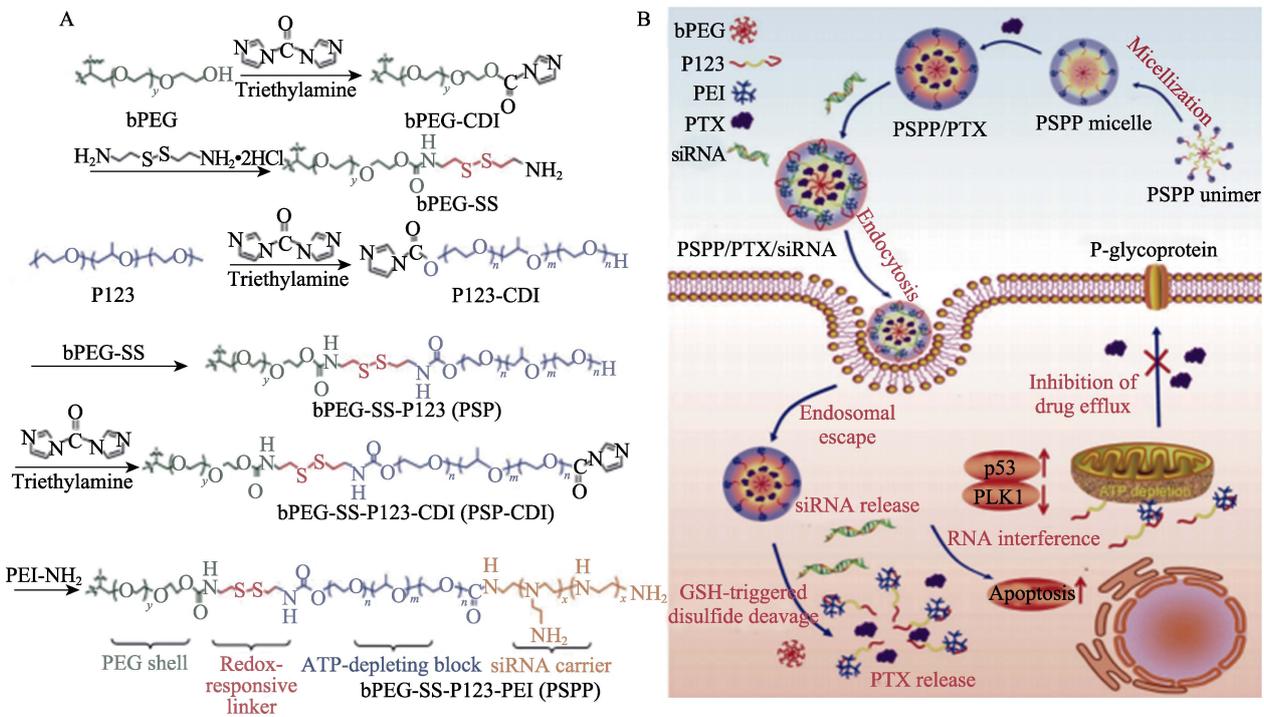


图 6 氧化还原响应型 bPEG-SS-P123-PEI (PSPP) 的合成路线 (A); PSPP 胶束介导 siRNA 和 PTX 共传递的示意图 (B)^[41]
 Fig. 6 Synthesis route of redox-responsive bPEG-SS-P123-PEI (PSPP) (A); Schematic illustration of codelivery of siRNA and PTX mediated by PSPP micelles (B)^[41]

2.2.1.3 酶响应型

酶响应型纳米粒子是一种有选择性将化疗药物输送到耐药细胞的新兴策略。作为触发剂的酶有很强的优势, 例如: 酶可以在温和条件下催化复杂的化学反应, 并且特异性识别底物。在 MDR 肿瘤的所有特异性酶中, MMP2 可以降解细胞外基质的成分, 这是血管生成、侵袭和转移的关键效应因子。因此, MMP2 为构建在肿瘤微环境中具有转化能力的纳米药物制剂提供了一个非常有利的触发机制。

根据这一策略, MO 等^[43]报道了一种尺寸可控的纳米递送体系 (DOX/sNDF-CD47), 其可以在 MMP2

的存在下分解成具有核定位序列的聚酰胺树枝状大分子 (DOX/PAMAM-NLS), 见图 7。这种结构转换赋予了 DOX/sNDF-CD47 对多细胞肿瘤球体的深度穿透、溶酶体逃逸和核定位的能力, 具有良好的细胞毒性和抗药性。此类纳米药物体系既能克服一系列生理屏障, 又能有效地控释治疗药物, 实现了高肿瘤靶向性和 MDR 逆转。尽管酶响应型纳米粒子的设计和应用已取得了很大进展, 但仍有局限。这是由于该体系依赖于酶对其底物的高度特异性。因此, 需要对酶特异性底物进行合理化学设计, 以构建具有精确的酶响应能力的纳米粒子。

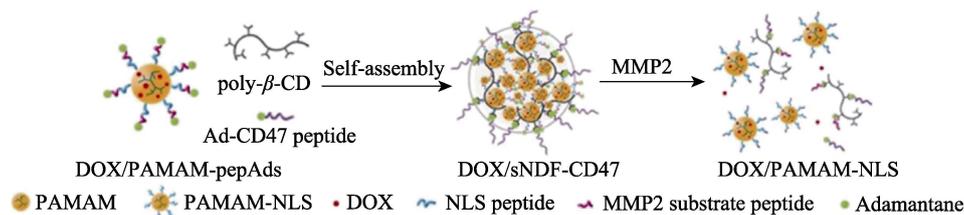


图 7 DOX/PAMAM-pepAds、腺苷修饰的 CD47 肽 (Ad-CD47 peptide) 和 β -环糊精聚合物 (poly-B-CD) 自组装成隐形 DOX/sNDF-CD47 和在 MMP2 存在下将 DOX/sNDF-CD47 分解成 DOX/PAMAM-NLS 的示意图^[43]

Fig. 7 Schematic of the self-assembly of DOX/PAMAM-pepAds, adenosine modified CD47 peptide (Ad-CD47 peptide) and β cyclodextrin polymer (poly- β -CD) and into stealth DOX/sNDF-CD47 and schematic diagram of disassembly of DOX/sNDF-CD47 into DOX/PAMAM-NLS in the presence of MMP2^[43]

2.2.2 外源性刺激响应型纳米药物

2.2.2.1 光热响应型

实体瘤具有多种生理屏障, 如高间质压力和致密的细胞外基质, 在很大程度上影响纳米粒子的摄取和穿透。为克服这些障碍, 光热疗法 (PTT) 已经引起了极大关注。与正常组织相比, 肿瘤组织温度异常, 在 40~43 °C 范围内的热疗可以激活肿瘤细胞的凋亡机制, 从而有效地杀死肿瘤细胞^[44]。

GAO 等^[45]合成了通过美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的自组装药物的纳米粒子 (T/DOX-ICG), 该系统包括化疗药物 DOX、光敏剂卟啉菁绿 (ICG) 和 P-gp 调节剂 TPGS。T/DOX-ICG 纳米粒子具有良好的荧光强度和光热转化性能。T/DOX-ICG 纳米粒子的荧光强度是游离 ICG 的 5.53 倍, 温度比游离 ICG 高 17.14 °C。近红外光作用下的 T/DOX-ICG 纳米粒子对多药耐药细胞具有较高的细胞毒性, 其细胞存活率仅为 8.75%。该体系具有良好的抑制 P-gp 和近红外 (NIR) 引导的 PTT 的特性, 为治疗肿瘤 MDR 提供了新思路。此外, YU 等^[46]开发了一种 NIR 触发的 DOX 和 ICG 共释放体系, 在金纳米笼 (AuNC) 的多孔碳基质 (PCM) 中填充 DOX、ICG 和肉豆蔻醇, 并通过 Au—S 键在表面修饰生物素化的聚乙二醇, 称为 DOX/ICG@Biotin-PEG-AuNC-PCM。利用金纳米笼 (AuNC) 的近红外光热效应和豆蔻醇

在 39 °C 熔点的温敏相变特性, 该体系在 MCF-7/ADR 细胞内释放的 DOX 较多, 且分布于细胞核 (图 8)。

与游离 DOX 的半抑制浓度 (IC_{50}) (74.51 mg/L) 相比, 该纳米体系的 IC_{50} 仅为 0.48 mg/L。光热响应型纳米药物载体能够吸收近红外光, 并将其转化为热, 用于肿瘤细胞的渗透。然而, 光的穿透深度仍是制约其在肿瘤深部组织中应用的障碍。因此, 该体系对浅表肿瘤更有效。

2.2.2.2 磁场响应型

将抗肿瘤药物固定在磁性纳米载体中, 辅以聚焦于病变部位的外部磁场, 可以提高靶点的药物浓度, 并可以最大限度地减少对健康组织的副作用。磁性纳米载体通常在磁场的引导下用氧化铁^[47]或氧化锰^[48]修饰, 以逆转肿瘤细胞的耐药。

LI 等^[49]通过静电作用将氧化铁/金 (Fe_3O_4/Au) 纳米粒子负载到多孔硅纳米粒子 (PSiNPs) 中, 构建了 PSiNPs@ Fe_3O_4/Au 纳米复合载体。该纳米复合载体具有较高的载药量, 在磁场的作用下, PSiNPs@ Fe_3O_4/Au 纳米复合载体携带的抗癌药物进入 MCF-7/ADR 细胞核的量急剧增加, 从而改善了 DOX 分子在 MCF-7/ADR 细胞核中的蓄积。对于磁触发纳米递送体系, 外部磁场是引导纳米粒子在病变处蓄积的关键。因此, 暴露的频率和时间需要针对不同的纳米粒子进行优化。

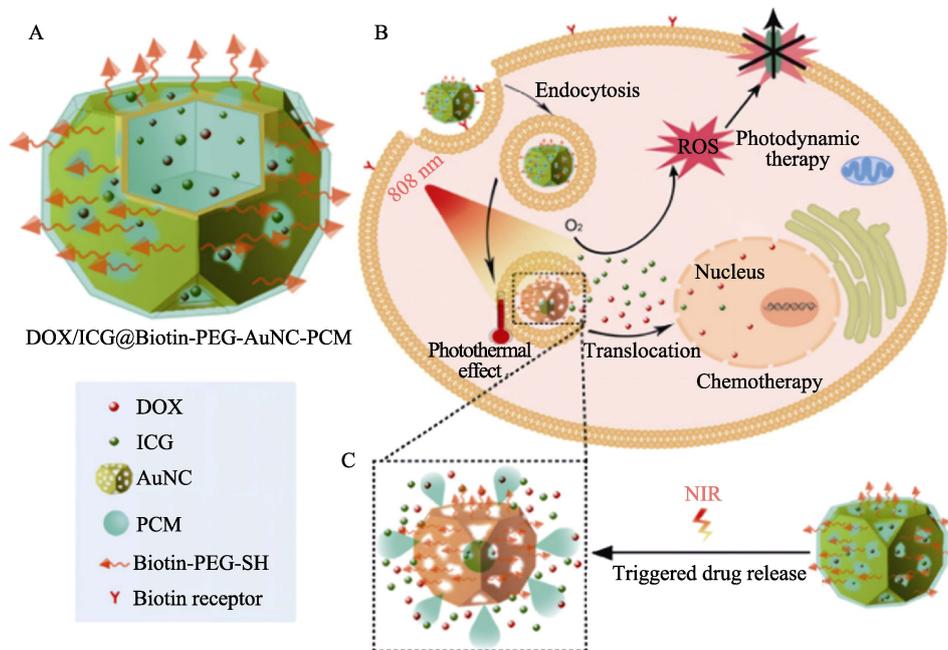


图 8 DOX/ICG@Biotin-PEG-AuNC-PCM 结构示意图 (A); 细胞内作用机制 (B) 及近红外触发药物释放 (C)^[46]
Fig. 8 Schematic diagram of DOX/ICG@Biotin-PEG-AuNC-PCM structure (A); Intracellular mechanism (B) and near infrared triggered drug release (C)^[46]

3 结语与展望

由于肿瘤的 MDR, 癌症患者的死亡率每年都在上升。克服肿瘤的 MDR 是化疗成功的必然任务。幸运的是, 纳米药物递送体系可以成为对抗 MDR 的利剑。与传统抗癌药物相比, 新型的纳米药物递送体系通过被动靶向 (EPR 效应) 或主动靶向 (配体-受体结合) 在特定环境 (如 pH、低氧和还原) 下经内吞体-溶酶体途径将化疗药物带入细胞, 从而实现药物在肿瘤细胞中释放和蓄积。上述配体修饰的纳米粒子不仅实现了靶向递送, 还增强了药物内化, 合理设计的配体纳米粒子可以通过多种内吞途径进入肿瘤细胞, 从而绕过耐药细胞外排泵, 减少药物外流, 在逆转肿瘤 MDR 方面显示出巨大的应用前景。其中, 叶酸连接的聚乙二醇-*b*-聚(L-丙交酯) (FA-PEG-*b*-PLLA) 已获得 FDA 批准, 这进一步说明了配体靶向纳米体系治疗 MDR 肿瘤在临床上的可行性。刺激响应型纳米体系可以在时间和空间上响应多种条件 (如 pH、酶、光等), 控制药物的释放模式, 从而促使细胞内药物浓度超过药物外排的阈值浓度, 改善化疗药物在 MDR 肿瘤中的蓄积。但是目前, 该体系在很大程度上仅限于临床前研究, 在设计纳米粒子时还要考虑材料的安全性、生物相容性和储存稳定性、体内给药后可重复性和大规模生产的可能性, 这样才有利于后续的临床转化。

通过纳米药物递送体系克服癌症耐药性的未来前景可能使用多阶段激活机制, 在该机制中, 可以通过同时阻断不同 MDR 相关途径或损伤多个 MDR

相关细胞器来克服癌症耐药性。如将配体靶向与刺激响应结合, 从而对不同病变部位实现有针对性的治疗, 也可以通过协同输送化疗药物与适当化疗增敏剂, 从而绕过 MDR 外排泵而避免药物排出, 增强细胞内药物积累。其中, 纳米粒子对化疗药物与 siRNA 的共传递也是人们关注的主要焦点之一, siRNA 分子被用于靶向肿瘤耐药相关基因, 目前 FDA 已经批准几十种用于各种癌症的注册临床实验。总之, 纳米药物递送体系为解决肿瘤耐药性提供了新思路, 并且由于肿瘤细胞的高度异质性, 抑制癌症 MDR 有望朝着个体化以及精准治疗的方向发展。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] LI S Z, ZHAO Q, WANG B, *et al.* Quercetin reversed MDR in breast cancer cells through down-regulating P-gp expression and eliminating cancer stem cells mediated by YB-1 nuclear translocation[J]. Phytotherapy Research: PTR, 2018, 32(8): 1530-1536.
- [3] CAO X, HOU J Y, AN Q L, *et al.* Towards the overcoming of anticancer drug resistance mediated by p53 mutations[J]. Drug Resistance Updates, 2020, 49: 100671.
- [4] ORTIZ R, QUIONERO F, GARCIA-PINEL B, *et al.* Nanomedicine to overcome multidrug resistance mechanisms in colon and pancreatic cancer: Recent progress[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(9): 2058.
- [5] WANG X, ZHANG H Y, CHEN X Z, *et al.* Drug resistance and combating drug resistance in cancer[J]. Cancer Drug Resistance, 2019, 2: 141-160.
- [6] TRAN P H L, XIANG D X, TRAN T T D, *et al.* Exosomes and nanoengineering: A match made for precision therapeutics[J]. Advanced Materials, 2020, 32(18): e1904040.
- [7] AGRAWAL M, SARAF S, SARAF S, *et al.* Recent strategies and advances in the fabrication of nano lipid carriers and their application towards brain targeting[J]. Journal of Controlled Release, 2020, 321: 372-415.
- [8] ASSARAF Y G, BROZOVIC A, GONCALVES A C, *et al.* The multi-factorial nature of clinical multidrug resistance in cancer[J].

- Drug Resistance Updates, 2019, 46: 100645.
- [9] LEE W K, MAA M, QUACH A, *et al.* Dependence of ABCB1 transporter expression and function on distinct sphingolipids generated by ceramide synthases-2 and -6 in chemoresistant renal cancer[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2021, 298(2): 101492.
- [10] KARIN H, ANDRE M, DIPITA B G, *et al.* The role of p53 in cancer drug resistance and targeted chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8921-8946.
- [11] AMAWI H, SIM H M, TIWARI A K, *et al.* ABC transporter-mediated multidrug-resistant cancer[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1141: 549-580.
- [12] LEE C, KIM M, KIM D W, *et al.* Acquired Resistance Mechanism of EGFR kinase domain duplication to EGFR TKIs in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Research and Treatment*, 2022, 54(1): 140-149.
- [13] LHEUREUX S, MIRZA M, COLEMAN R. The DNA repair pathway as a target for novel drugs in gynecologic cancers[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019, 37(27): 2449-2459.
- [14] ISMAIL M M F, FARRAG A M, HARRAS M F, *et al.* Apoptosis: A target for anticancer therapy with novel cyanopyridines[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2020, 94: 103481.
- [15] PRIETO-VILA M, TAKAHASHI R, USUBA W, *et al.* Drug resistance driven by cancer stem cells and their niche[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(12): 2574.
- [16] MEHRAJ U, DAR A H, WANI N A, *et al.* Tumor microenvironment promotes breast cancer chemoresistance[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2021, 87(2): 1-12.
- [17] SHEIKH A, ALHAKAMY N A, MD S, *et al.* Recent progress of RGD modified liposomes as multistage rocket against cancer[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 12: 803304.
- [18] YUAN Z T, YUAN Y X, HAN L, *et al.* Bufalin-loaded vitamin E succinate-grafted-chitosan oligosaccharide/RGD conjugated TPGS mixed micelles demonstrated improved antitumor activity against drug-resistant colon cancer[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13: 7533-7548.
- [19] JIANG W, WANG J L, YANG J B, *et al.* Acidity-triggered TAT-presenting nanocarriers augment tumor retention and nuclear translocation of drugs[J]. *Nano Research*, 2018, 11(10): 5716-5734.
- [20] LIU D K, CHEN Y, WANG Q, *et al.* Tailored protein-conjugated DNA nanoplatform for synergistic cancer therapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2022, 346: 250-259.
- [21] BEAK J S, CHO C W. A multifunctional lipid nanoparticle for co-delivery of paclitaxel and curcumin for targeted delivery and enhanced cytotoxicity in multidrug resistant breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 30369-30382.
- [22] ZHONG P, CHEN X H, GUO R S, *et al.* Folic acid-modified nanoerythrocyte for codelivery of paclitaxel and tariquidar to overcome breast cancer multidrug resistance[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2020, 17(4): 1114-1126.
- [23] WANG S H, TAN X Y, ZHOU Q, *et al.* Co-delivery of doxorubicin and SIS3 by folate-targeted polymeric micelles for overcoming tumor multidrug resistance[J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2022, 12(1): 167-179.
- [24] PIROLLO K F, NEMUNAITIS J, LEUNG P K, *et al.* Safety and efficacy in advanced solid tumors of a targeted nanocomplex carrying the p53 gene used in combination with docetaxel: A phase 1b study[J]. *Molecular Therapy*, 2016, 24(9): 1697-1706.
- [25] SCHEEREN L E, NOGUEIRA-LIBRLOTTO D R, MATHES D, *et al.* Multifunctional PLGA nanoparticles combining transferrin-targetability and pH-stimuli sensitivity enhanced doxorubicin intracellular delivery and *in vitro* antineoplastic activity in MDR tumor cells[J]. *Toxicology in Vitro*, 2021, 75: 105192.
- [26] ZOU W T, SARISOZEN C, TORCHILIN V P. The reversal of multidrug resistance in ovarian carcinoma cells by co-application of tariquidar and paclitaxel in transferrin-targeted polymeric micelles[J]. *Journal of Drug Targeting*, 2017, 25(3): 225-234.
- [27] LIU J, YE Z L, XIANG M X, *et al.* Functional extracellular vesicles engineered with lipid-grafted hyaluronic acid effectively reverse cancer drug resistance[J]. *Biomaterials*, 2019, 223: 119475.
- [28] ZHANG J, SONG J, LIANG X, *et al.* Hyaluronic acid-modified cationic nanoparticles overcome enzyme CYP1B1-mediated breast cancer multidrug resistance[J]. *Nanomedicine*, 2019, 14(4): 447-464.
- [29] WANG X J, XIONG T D, CUI M, *et al.* A novel targeted co-delivery nanosystem for enhanced ovarian cancer treatment *via* multidrug resistance reversion and mTOR-mediated signaling pathway[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 1-18.
- [30] ZHU Y Q, FEIJEN F, ZHONG Z Y. Dual-targeted nanomedicines for enhanced tumor treatment[J]. *Nano Today*, 2018, 18: 65-85.
- [31] CHAN M S, LIU L S, LEUNG H M, *et al.* Cancer-cell-specific mitochondria-targeted drug delivery by dual-ligand-functionalized nanodiamonds circumvent drug resistance[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(13): 11780-11789.
- [32] YAO Q, CHOI J H, DAI Z, *et al.* Improving tumor specificity and anticancer activity of dasatinib by dual-targeted polymeric micelles[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(42): 36642-36654.
- [33] WANG R H, BAI J, DENG J, *et al.* TAT-modified gold nanoparticle carrier with enhanced anticancer activity and size effect on overcoming multidrug resistance[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(7): 5828-5837.
- [34] YU D H, LIU Y R, LUAN X, *et al.* IF7-conjugated nanoparticles target Annexin I of tumor vasculature against P-gp mediated multidrug resistance[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2015, 26(8): 1702-1712.
- [35] QIN Y, ZHANG Z M, HUANG C L, *et al.* Folate-targeted redox-responsive polymersomes loaded with chemotherapeutic drugs and tariquidar to overcome drug resistance[J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2018, 14(10): 1705-1718.
- [36] GUO F Y, YU N, JIAO Y L, *et al.* Star polyester-based folate acid-targeting nanoparticles for doxorubicin and curcumin co-delivery to combat multidrug-resistant breast cancer[J]. *Drug Delivery*, 2021, 28(1): 1709-1721.
- [37] SHOME R, GHOSH S S. Transferrin coated d-penicillamine-Au-Cu nanocluster PLGA nanocomposite reverses hypoxia-induced EMT and MDR of triple-negative breast cancers[J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2021, 4(6): 5033-5048.
- [38] CHENG X, LI D P, SUN M, *et al.* Co-delivery of DOX and PDTC by pH-sensitive nanoparticles to overcome multidrug resistance in breast cancer[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, 181: 185-197.
- [39] SHAO M, CHANG C, LIU Z H, *et al.* Polydopamine coated hollow mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive nanocarriers for overcoming multidrug resistance[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, 183: 110427.
- [40] BENITO E, ROMERO-AZOGIL L, GALLBIS E, *et al.* Structurally simple redox polymersomes for doxorubicin delivery[J]. *European Polymer Journal*, 2020, 137: 109952.
- [41] WANG H B, LI Y, ZHANG M Z, *et al.* Redox-activatable ATP-depleting micelles with dual modulation characteristics for multidrug-resistant cancer therapy[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2017, 6(8): 1601293.
- [42] LIN J, ZHAO C Y, LIU C J, *et al.* Redox-responsive F127-folate/F127-disulfide bond-d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate/P123 mixed micelles loaded with paclitaxel for the reversal of multidrug resistance in tumors[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13: 805-830.
- [43] MO L T, ZHAO Z L, HU X X, *et al.* Smart nanodrug with nuclear localization sequences in the presence of MMP-2 to overcome biobarriers and drug resistance[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2019, 25(8): 1895-1900.
- [44] ISSELS R D. Hyperthermia adds to chemotherapy[J]. *European Journal of Cancer*, 2008, 44(17): 2546-2554.
- [45] GAO H Y, BAI Y, CHEN L J, *et al.* Self-assembly nanoparticles for overcoming multidrug resistance and imaging-guided chemotherapeutic synergistic cancer therapy[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, 15: 809-819.
- [46] YU Y N, ZHANG Z P, WANG Y, *et al.* A new NIR-triggered doxorubicin and photosensitizer indocyanine green co-delivery system for enhanced multidrug resistant cancer treatment through simultaneous chemo/photothermal/photodynamic therapy[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 59: 170-180.
- [47] PUIU R A, BALAURE P C, CONSTANTINES E, *et al.* Anti-cancer nanopowders and MAPLE-fabricated thin films based on SPIONs surface modified with paclitaxel loaded β -cyclodextrin[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1356.
- [48] ZHAN W H, CAI X X, LI H R, *et al.* GMBP1-conjugated manganese oxide nanoplates for *in vivo* monitoring of gastric cancer MDR using magnetic resonance imaging[J]. *RSC Advances*, 2020, 10(23): 13687-13695.
- [49] LI J C, ZHANG W W, GAO Y, *et al.* Near-infrared light and magnetic field dual-responsive porous silicon-based nanocarriers to overcome multidrug resistance in breast cancer cells with enhanced efficiency [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, 8(3): 546-557.