

[文章编号] 1007-7669(2024)04-0247-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.04.02

抑制信号传导通路的纳米递药系统在三阴性乳腺癌治疗中的研究进展

张敏娜, 王光辉

(济宁医学院 药学院, 山东 日照 276826)

[关键词] 三阴性乳腺癌; Wnt 信号通路; 纳米颗粒给药系统; 治疗

[摘要] PI3K/AKT/mTOR、Hippo/YAP、Notch、Wnt/ β -catenin、TGF- β 等信号传导通路参与了三阴性乳腺癌 (TNBC) 的增殖、浸润、转移和耐药等恶性生物学行为。常规化疗药物不良反应严重, 纳米技术的应用可改善这一状况。基于抑制信号传导通路的纳米递药系统可负载常规化疗药物, 高效阻断癌细胞增殖过程, 遏制 TNBC 进展, 靶向治疗优势明显, 对正常组织的损伤明显减轻, 给患者带来更多获益。

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

Research progress of nano-drug delivery system that inhibits signaling pathways in therapy of triple-negative breast cancer

ZHANG Min-na, WANG Guang-hui

(College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao SHANDONG 276826, China)

[KEY WORDS] triple negative breast neoplasms; Wnt signaling pathway; nanoparticle drug delivery system; therapy

[ABSTRACT] Signaling pathways such as PI3K/AKT/mTOR, Hippo/YAP, Notch, Wnt/ β -catenin, and TGF- β play the critical role in the malignant biological behaviors of triple-negative breast cancer (TNBC), including proliferation, invasion, metastasis, and drug resistance. However, conventional chemotherapy drugs often lead to severe adverse reactions, and the utilization of nanotechnology presents a promising solution to this issue. Nano-drug delivery system based on inhibiting signal transduction pathways can carry conventional chemotherapy drugs, block the proliferation of cancer cells, and impede the progression of TNBC. This approach not only offers advantages in targeted therapy but also reduces tissue damage significantly, giving patients more benefits in the future.

浸润性乳腺癌中 10%~20% 为三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC), 该恶性肿瘤的生物学行为主要表现为高侵袭性、高转移性和切除后易复发, 由于 TNBC 缺乏明确的药物靶点导致临床治疗困难重重^[1,2]。TNBC 常规治疗手段有化疗、手术切除、辅助放疗或保乳术后辅助放疗等。到目前

为止, 化疗仍然是最有效的治疗手段, 但化疗药物对正常组织的损伤较大, 严重削弱了治疗效果。近年来, 研究显示纳米递药系统 (nano-drug delivery system) 可显著改变化疗药物在体内的生物学活性, 其较好的组织相容性可精准识别肿瘤细胞, 增加肿瘤细胞对药物的摄取^[3,4]。此外, 纳米递药系统还可

[收稿日期] 2022-08-01 [接受日期] 2023-08-15

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目 (2019-0453); 济宁市科技发展计划项目 (2019SMNS028)

[作者简介] 张敏娜, 女, 副教授, 硕士, 主要从事纳米材料药物递送系统和药物毒物分析研究, E-mail: minnazh@163.com。王光辉, 男, 副教授, 硕士, 主要从事抗肿瘤药物的研究, E-mail: wgh50588@163.com

[责任作者] 王光辉

通过光热消融作用消除病灶内的肿瘤细胞, 并激活免疫系统, 经抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 杀灭肿瘤细胞^[5,6]。近年来相关研究^[7,8]表明 PI3K/AKT/mTOR、Hippo/YAP、Notch、Wnt/ β -catenin、转化生长因子 (TGF) β 、STAT3、ERK-MAPK 等信号通路参与 TNBC 的恶性进展过程, 如 mTOR 信号的过度激活会造成肿瘤细胞的增殖, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤分化, 可进一步导致肿瘤的复发或转移; 约有 80% TNBC 患者体内肿瘤细胞 Trop-2 糖蛋白高表达, 拓扑异构酶抑制剂靶向 Trop-2 糖蛋白, 可有效抑制下游 ERK-MAPK 信号通路的激活; STAT3 信号通路参与细胞癌变、分化和肿瘤生长调控。信号传导通路抑制剂成为 TNBC 治疗的重要研发方向和目标。基于抑制 TNBC 信号传导通路的纳米递药系统可实施智能化给药, 多途径和多靶点抑制肿瘤细胞增殖和代谢, 因此在 TNBC 治疗中具有广泛的应用前景^[9,10]。本文介绍近年来纳米递药系统在抑制 TNBC 信号通路应用方面的研究进展, 以期开拓 TNBC 精准靶向治疗的新思路。

基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的纳米递药系统 PI3K/AKT/mTOR 信号通路是多种亚型乳腺癌治疗的靶点, 尤其是 TNBC。PI3K 与表皮生长因子受体 (EGFR) 结合改变 AKT 结构, 即通过 AKT 磷酸化调控凋亡和细胞周期相关下游蛋白 (cyclin A1、Bax、Bcl-2) 活性和 mTOR 信号蛋白的翻译转录和表达, 因此, 该信号通路调控肿瘤细胞的分化、增殖以及细胞凋亡过程。PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制药物有西妥昔单抗 (cetuximab, CTX)、戈沙妥珠单抗 (sacituzumab) 和德曲妥珠单抗 (trastuzumab)。CTX 是针对 EGFR 的单克隆抗体, 可抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡, 以及降低肿瘤新生血管的生成。静脉给药易引发变态反应、骨髓抑制、组织损伤等不良反应, 纳米制剂可提高药物治疗的靶向性, 进而减少用药后全身组织的不良反应, 单克隆抗体对肿瘤细胞受体的高亲和力是实现靶向治疗的基础, 由 CTX 与纳米颗粒共价键偶联形成递药系统, 利用胶体纳米颗粒与细胞膜生物大分子在粒径和密度上的相似性, 使其更容易被肿瘤细胞捕获进入细胞内, 有助于实施对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的抑制, 提高药物的靶向治疗效果。COLOMBO 等^[11]将 CTX 的半链 (HC-CTX) 片段与胶体纳米颗粒共价键偶联形成 HC-CTX-NPs, 转导进入 TNBC 细胞株 MDA-MB-231 进行体外实验, 结果显示 HC-CTX-NPs 能有效干扰下游 PI3K/AKT 信号通路, 抑制肿瘤细胞增殖, 促进肿瘤细胞凋亡。进一步通过动物体内

实验研究显示, HC-CTX-NPs 给药 216 h 后, 肿瘤体积缩小 36.56% (CTX 对照组肿瘤体积缩小 24.32%), 治疗过程未见组织损伤等不良反应。另外, 治疗过程触发 ADCC 效应, 募集单核细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞, 增强了免疫系统对肿瘤细胞的杀灭作用。

PI3K/AKT/mTOR 信号抑制剂如 PI3K 抑制剂、AKT 抑制剂、mTOR 抑制剂等为 TNBC 治疗的潜在分子靶点。环氧氮杂二酮纳米递药系统抑制 PI3K/AKT 信号通路介导的线粒体电位升高, 导致 TNBC 细胞能量缺乏, 细胞增殖活力下降, 同时抑制肿瘤血管生成, 减少环氧合酶 2 (COX2)、骨桥蛋白 (OPN)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和基质金属蛋白酶 (MMP) -9 等肿瘤转移基因产物的表达, 有效遏制肿瘤的增殖和转移^[12]。mTOR 存在 mTORC1 和 mTORC2 两个功能蛋白复合体, 可调控肿瘤细胞的能量代谢、增殖和存活。携带 mTORC2 抑制剂西罗莫司 (sirolimus) 的纳米递药系统, 通过 RNA 干扰沉默 mTOR 通路关键基因 *Rictor* 基因, 经 TNBC 瘤内注射和静脉注射后均可降低 AKT 磷酸化水平。HER2 蛋白是原癌基因 *CerbB2* (Her2/neu) 编码的具有受体酪氨酸激酶 (RTK) 活性的跨膜糖蛋白, 可启动酪氨酸激酶调控的信号系统^[13]。西罗莫司纳米递药系统与 HER2 抑制剂拉帕替尼 (lapatinib) 联合使用, 在 TNBC 动物模型中可进一步降低肿瘤细胞 AKT 磷酸化水平, 使肿瘤生长速度减慢, 肿瘤体积缩小 44.56%, 抑制肿瘤细胞增殖效果明显^[13]。总之, PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂借助纳米递药系统有望实现双重或多重抑制效应。此外, 纳米材料可作为近红外光触发剂的载体, 在肿瘤病灶继发产生活性氧, 高浓度活性氧破坏细胞膜和生物大分子, 对肿瘤细胞有一定的杀伤作用, 为 TNBC 靶向治疗带来了更良好的前景。

基于 Hippo/YAP 信号通路的纳米递药系统 肿瘤干细胞 (CSCs) 是随时启动进入增殖周期的细胞亚群, 是肿瘤复发和频繁转移的根源, 也是 TNBC 细胞难以根除的主要因素。转录共调节因子 YAP 和 TAZ 与转录因子 TEAD 相配合, 共同维持肿瘤细胞增殖、抑制凋亡、维持 CSCs 属性、诱导肿瘤血管生成、抑制免疫反应并参与了肿瘤耐药过程。目前, 紫杉醇 (PTX)、多柔比星 (DOX) 等为主的化疗药物仍然是系统治疗的主要手段。EL-SAHLI 等^[14]研究发现, PTX、维替泊芬和康美他汀 (CA4) 共载纳米递药系统, 不仅有效抑制 TNBC 细胞活力, 减少肿瘤细胞迁移, 而且还显著减少 PTX 诱导和 / 或 CA4 诱导的 CSCs 富集, 进一步的实验揭示其治疗机制与抑制 TNBC 中上调的

Hippo/YAP 信号分子有关, 该共载纳米递药系统能有效抑制肿瘤细胞、CSCs 增殖和肿瘤血管形成。

纳米金(AuNPs)粒径 13 nm 左右, 具有高电子密度、介电特性和催化作用, 能选择性地与肿瘤细胞膜上蛋白质大分子结合进入肿瘤细胞内部。AuNPs 借助 pH 敏感的酰胺键结合到多西紫杉醇纳米载体, 可有效阻止肿瘤外正常组织细胞的摄取, 借助纳米材料的拉曼散射光谱效应来实施药物释放监测。AuNPs 包覆的多孔硅微粒负载多西紫杉醇, 除了可以抑制 Hippo 信号传导外, 更突出的特点是在红外线热疗的同时释放多西紫杉醇, 可杀死大部分肿瘤细胞和 CSCs^[15]。

基于 Notch 信号通路的纳米递药系统 对体内正常细胞而言, Notch 受体及其配体、CSL-DNA 结合蛋白和下游靶基因共同构成 Notch 信号通路, 决定各类干细胞分化方向。TNBC 细胞过度表达的 Notch-1 受体和抗凋亡蛋白 Bcl-2 是信号通路抑制剂的有效靶点。小分子药物 ABT-737 可抑制 Bcl-2 增强凋亡信号, 是 TNBC 治疗候选靶向药物, 但因其水溶性较差导致疗效欠佳, 将 ABT-737 封装在聚乳酸-共聚乙醇酸纳米颗粒中, 并用 Notch-1 抗体对其功能化, 制成了 N1-ABT-NPs。该纳米递药系统中的功能化抗体既能特异性结合 TNBC 细胞, 又将 Notch-1 受体锁定在配体无反应状态, 抑制 Notch 信号通路, 上调促凋亡蛋白 Noxa (BH3-only 家族促凋亡蛋白), 诱导肿瘤细胞凋亡, 显著增强了 ABT-737 的细胞凋亡作用, 从而有效杀死 TNBC 细胞。VALCOUKT 等^[16]的研究结果表明, 与非癌性乳腺上皮细胞相比, N1-ABT-NPs 可优先结合 TNBC 细胞, 靶向性明显, 进一步通过调控 Bcl-2 和 Notch 信号, 诱导细胞死亡; 在小鼠体内实验中, 检测到小鼠皮下异种移植瘤中 N1-ABT-NPs 积聚增加, 给药组小鼠存活时间平均为 68 d, 对照组平均为 46 d。

TNBC 细胞中存在 Notch1 受体的过度表达和肿瘤抑制性 miR-34a 低表达的现象, 根据这一思路将 miR-34a 引入 TNBC 细胞可有效抑制肿瘤生长, 若无有效载体, miR-34a 则无法发挥作用。为使 miR-34a 能够顺利输送到肿瘤细胞, 将 miR-34a 封装在聚乳酸-共聚乙醇酸纳米颗粒中, 通过 Notch1 抗体功能化形成 N1-miR34a-NPs。除了结合 TNBC 细胞表面过度表达的 Notch1 受体外, N1-miR34a-NPs 中的抗体直接抑制 Notch 信号通路, 体外实验证明, N1-miR34a-NPs 调节 TNBC 细胞中的 Notch 信号和下游 miR-34a 靶点, 诱导肿瘤细胞端粒迅速变短, 加剧细胞衰老, 同时抑制肿瘤细胞增殖和迁移过程^[17]。

基于 Wnt 信号通路的纳米递药系统 Wnt 信号通路控

制细胞生存、增殖、迁移、极性表达和凋亡等过程, 在体内稳态被打破时, Wnt 信号通路的异常激活参与了 TNBC 发生、发展。Wnt 信号驱动肿瘤细胞的浸润转移, 且与肿瘤细胞耐药性的形成有关。抑制 Wnt 信号通路可导致自噬上调, 从而产生耐药性, 因此自噬抑制剂与 Wnt 抑制剂同时应用能提高对 TNBC 的治疗效果。研究者将自噬抑制剂氯喹(chloroquine)与卷曲蛋白-7(FZD7)抗体涂层纳米壳(FZD7-NS)联合应用于 TNBC 细胞。FZD7-NS 通过阻断 Wnt 配体和 FZD7 受体相互作用, 从而抑制 Wnt 信号通路, 但自噬标记物蛋白轻链(LC)3 的表达增加。FZD7-NS 和氯喹联合应用可降低 TNBC 细胞中干细胞基因的表达, 抑制 TNBC 细胞自我更新和转移^[18]。SULAIMAN 等^[19]构建一种 PTX 和维替泊芬共载的纳米颗粒(PV-NPs), 靶向作用于 TNBC 患者来源的异种移植瘤(patient-derived xenograft, PDX)和 CSCs。在 PDX 小鼠模型实验中, 与游离药物相比, PV-NPs 显著抑制 PDX 的生长, 同时抑制 NF- κ B、Wnt 和 YAP 信号通路, 在消除 TNBC 细胞和 CSCs 方面显示出协同效应^[19]。

基于 TGF- β 信号通路的纳米递药系统 TGF- β 信号参与机体内环境稳态的维持、早期胚胎发育等过程。TGF- β 信号通路的异常与胚胎发育异常、肿瘤、组织纤维化、心血管疾病和免疫性疾病等有关^[20]。TGF- β 抑制剂调节肿瘤异常机械微环境以增强光敏剂的释放是治疗富含间质实体瘤的有效策略^[21]。光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是临床上常用的癌症治疗方法, 肿瘤血管异常机械微环境在一定程度上不利于 PDT 的实施, 实体瘤中肿瘤间质细胞含量增加积累的固体应力使肿瘤血管受压迫, 而光敏剂在肿瘤组织中依赖血液传送, 制约了光敏剂的应用。CHEN 等^[22]通过一步酯化方法合成羟乙基淀粉二氢卟吩 e6(HES-Ce6)共轭自组装纳米颗粒(HES-Ce6-NPs), 与 TGF- β 抑制剂 LY 相结合来增强基于 PDT 的癌症治疗。LY 可减少胶原沉积、减轻固体应力并减压肿瘤血管, 重建的肿瘤机械微环境促进 HES-Ce6-NPs 在肿瘤组织中的积累和渗透, 增强 HES-Ce6-NPs 介导的 PDT 杀灭肿瘤细胞的功能, 在 660 nm 激光照射下, 光稳定性增强, 产生的活性氧的量明显多于游离 Ce6。

基因治疗可能是改善 TNBC 预后的更有效策略。胸腺肽反义转录物 1(TMPO-AS1)是一种增殖相关的致癌长链非编码 RNA(lncRNA), 通过稳定雌激素受体- α mRNA 促进激素依赖性乳腺癌的进展, 可改变 TGF- β 信号通路相关基因特征。癌症基因组图谱中的转录组数据及 TNBC 细胞系和患者来源细胞中的转

录组数据均显示, TMPO-AS1 在基底样乳腺癌亚型中大量表达。基于 siRNA 功能缺失分析表明, TMPO-AS1 基因敲除显著抑制 TNBC 细胞的增殖和迁移。MITOBE 等^[23]应用纳米工程技术构造药物递送系统对 TMPO-AS1 靶向 siRNA 进行治疗, 可显著抑制原发性和转移性 TNBC PDX 的体内生长。将含有 25 核苷酸的 miRNA 正义链通过沉默基因 Slug 封装在 DSPE-PEG2000-tLyp-1 肽修饰的纳米级功能脂质体中构成递药系统, 用来评估 miRNA 脂质体对侵袭性 TNBC 细胞和荷瘤裸鼠的疗效。体外实验结果显示该体系被 TNBC 细胞有效捕获并靶向线粒体, 可抑制 Slug 蛋白和基因的表达, 抑制 TNBC 中 TGF- β /Smad 通路, 肿瘤细胞的侵袭性和生长速度明显降低; 在体内实验中, 该体系显著增加了荷瘤裸鼠血液中药物的半衰期, 并增加了药物在乳腺癌组织中的积累; 功能性 miRNA 脂质体不影响体重, 治疗中未见组织器官损伤^[24]。

基于 NF- κ B 信号通路的纳米递药系统 在 TNBC 发生过程中, NF- κ B 的持续激活导致与细胞周期相关的蛋白活性异常增高, 进一步导致肿瘤细胞生长失控及肿瘤的浸润和转移。此外, 肿瘤血管的形成和肿瘤细胞抗凋亡机制等都与其密切相关。抑制 NF- κ B 的活性, 进一步抑制 DNA 活化, 可控制 TNBC 细胞增殖。研究^[25]显示, DOX-透明质酸超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (DOX-HA-SPION-NPs) 递药系统在 TNBC 细胞株 MDA-MB-231 中显示出较好的治疗效果。通过共聚焦显微镜检测到细胞质对 DOX-HA-SPION 的摄取量超过游离 DOX, 与 DOX 相比, DOX-HA-SPION 能增强细胞凋亡, 显著降低促炎性细胞因子 IL-6 和 NF- κ B 的水平, 在治疗转移性和化疗耐药的 TNBC 方面显示出了良好的潜力。

PTX 抗肿瘤机制为诱导微管蛋白形成稳定微管, 抑制纺锤体和纺锤丝形成, PTX 药物毒性包括骨髓抑制、心血管毒性、神经毒性等, PTX 在纳米递药系统中可有效阻断肿瘤增殖信号。在观察 PTX 联合补骨脂素聚合物脂质纳米粒 PSO-PLNs 抗 TNBC 的实验中, 与对照组相比, PTX-PSO-PLNs 组 TNBC 细胞凋亡明显增加, 磷酸化 IRAK1 和 NF- κ B 介导的肿瘤细胞的迁移、侵袭减少, 对肿瘤生长和肺转移有明显抑制作用, 治疗过程未见明显的组织毒性^[26]。UC003XSL.1 是一种新型 lncRNA, 在 TNBC 中高表达, 并与 TNBC 患者的不良预后相关。UC003XSL.1 可直接与 NF- κ B 抑制因子 (NKRF) 结合, 阻止 NKRF 与 NF- κ B 应答基因 IL-8 启动子中的负调控元件结合, 消除了 NKRF 对 NF- κ B 介导的 IL-8 转录的负调控, 激活的 NF- κ B/

IL-8 轴促进了 TNBC 的进展。XU 等^[27]研发了一种人滋养细胞表面抗原 2 (TROP2) 靶向的氧化还原反应纳米颗粒 (redox-responsive nanoparticle, RR-Np), 将 UC003XSL.1 siRNA 导入体内 TNBC 细胞, 靶向 UC003XSL.1 阻断了 NF- κ B/IL-8 轴激活, 抑制了 TNBC 的生长和转移。

总结与展望 纳米递药系统在 TNBC 治疗中体现出来的优势包括: (1) 纳米递药系统通过单种类或多种类药物缓释效应发挥对 TNBC 细胞及 CSCs 相关信号通路的持续抑制作用^[28, 29]。(2) 纳米载体携带药物突破血脑屏障、血眼屏障及细胞生物膜屏障, 聚集于肿瘤病灶, 提高了药物的生物利用度, 明显改善了药物的药动学和药效学。(3) 纳米递药系统集高效性、低毒性和精准靶向性于一体, 智能化给药, 多途径、多靶点抑制肿瘤细胞增殖、转移和肿瘤复发^[30, 31]。总的来说, 纳米递药系统是一种具有巨大潜力的药物递送系统, 通过抑制 PI3K/AKT/mTOR、Notch、Hippo/YAP、Wnt/ β -catenin、TGF- β 等信号通路, 有效遏制 TNBC 肿瘤细胞的增殖、复发和耐药^[32-35]。随着纳米技术的不断进步和应用范围的不断扩大, 纳米递药系统将在未来的药物研究中发挥更加重要的作用。

[参考文献]

- [1] NAPIERALSKI R, SCHRICKER G, AUER G, *et al.* PITX2 DNA-methylation: predictive versus prognostic value for anthracycline-based chemotherapy in triple-negative breast cancer patients [J]. *Breast Care*, 2021, 16 (5): 523-531.
- [2] BRETT E, ROSEMANN M, AZIMZADEH O, *et al.* Irradiated triple-negative breast cancer co-culture produces a less oncogenic extracellular matrix [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (15): 8265.
- [3] LIU X, LIU J, XU S, *et al.* Gold nanoparticles functionalized with Au-Se-bonded peptides used as gatekeepers for the off-target release of resveratrol in the treatment of triple-negative breast cancer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15 (2): 2529-2537.
- [4] BEHL A, SOLANKI S, PASWAN SK, *et al.* Biodegradable PEG-PCL nanoparticles for co-delivery of MUC1 inhibitor and doxorubicin for the confinement of triple-negative breast cancer [J]. *J Polym Environ*, 2023, 31 (3): 999-1018.
- [5] LIAO PA, CHU PY, TAN ZL, *et al.* STAT3 inactivation and induction of apoptosis associate with fluoxetine-inhibited epithelial-mesenchymal transition and growth of triple-negative breast cancer *in vivo* [J]. *Anticancer Res*, 2022, 42 (8): 3807-3814.
- [6] GUIDO C, BALDARI C, MAIORANO G, *et al.* Nanoparticles for diagnosis and target therapy in pediatric brain cancers [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12 (1): 173.

- [7] LIU Y, ZHANG H, CUI H, *et al.* Combined and targeted drugs delivery system for colorectal cancer treatment: conatumumab decorated, reactive oxygen species sensitive irinotecan prodrug and quercetin co-loaded nanostructured lipid carriers [J] . *Drug Deliv*, 2022, 29 (1) : 342–350.
- [8] ESMAEILI Y, KHAVANI M, BIGHAM A, *et al.* Mesoporous silica@chitosan@gold nanoparticles as “on/off” optical biosensor and pH-sensitive theranostic platform against cancer [J] . *Int J Biol Macromol*, 2022, 202: 241–255.
- [9] SURESH S, HUARD S, BRISSON A, *et al.* PRMT1 regulates EGFR and Wnt signaling pathways and is a promising target for combinatorial treatment of breast cancer [J] . *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (2) : 306.
- [10] JABBARZADEH KABOLI P, LUO S, CHEN Y, *et al.* Pharmacotranscriptomic profiling of resistant triple-negative breast cancer cells treated with lapatinib and berberine shows upregulation of PI3K/Akt signaling under cytotoxic stress [J] . *Gene*, 2022, 816 : 146171.
- [11] COLOMBO M, RIZZUTO MA, PACINI C, *et al.* Half-chain cetuximab nanoconjugates allow multitarget therapy of triple negative breast cancer [J] . *Bioconjug Chem*, 2018, 29 (11) : 3817–3832.
- [12] KUMAR D, HALDAR S, GORAIN M, *et al.* Epoxyazadiradione suppresses breast tumor growth through mitochondrial depolarization and caspase-dependent apoptosis by targeting PI3K/Akt pathway [J] . *BMC Cancer*, 2018, 18 (1) : 52.
- [13] WERFEL TA, WANG S, JACKSON MA, *et al.* Selective mTORC2 inhibitor therapeutically blocks breast cancer cell growth and survival [J] . *Cancer Res*, 2018, 78 (7) : 1845–1858.
- [14] EL-SAHLI S, HUA K, SULAIMAN A, *et al.* A triple-drug nanotherapy to target breast cancer cells, cancer stem cells, and tumor vasculature [J] . *Cell Death Dis*, 2021, 12 (1) : 8.
- [15] JANIC B, BROWN SL, NEFF R, *et al.* Therapeutic enhancement of radiation and immunomodulation by gold nanoparticles in triple negative breast cancer [J] . *Cancer Biol Ther*, 2021, 22 (2) : 124–135.
- [16] VALCOURT DM, DANG MN, SCULLY MA, *et al.* Nanoparticle-mediated co-delivery of notch-1 antibodies and ABT-737 as a potent treatment strategy for triple-negative breast cancer [J] . *ACS Nano*, 2020, 14 (3) : 3378–3388.
- [17] VALCOURT DM, DAY ES. Dual regulation of miR-34a and notch signaling in triple-negative breast cancer by antibody/miRNA nanocarriers [J] . *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21 : 290–298.
- [18] WANG J, DANG MN, DAY ES. Inhibition of Wnt signaling by Frizzled7 antibody-coated nanoshells sensitizes triple-negative breast cancer cells to the autophagy regulator chloroquine [J] . *Nano Res*, 2020, 13 (6) : 1693–16703.
- [19] SULAIMAN A, MCGARRY S, EL-SAHLI S, *et al.* Co-targeting bulk tumor and CSCs in clinically translatable TNBC patient-derived xenografts via combination nanotherapy [J] . *Mol Cancer Ther*, 2019, 18 (10) : 1755–1764.
- [20] RAFIEENIA F, NIKKHAH E, NOURMOHAMMADI F. Allogeneic tumor cell line-based vaccines: a good alternative to autologous and cancer stem cell vaccines in colorectal cancer [J] . *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24 (9) : 1231–1239.
- [21] PANAGI M, VOUTOURI C, MPEKRIS F, *et al.* TGF- β inhibition combined with cytotoxic nanomedicine normalizes triple negative breast cancer microenvironment towards anti-tumor immunity [J] . *Theranostics*, 2020, 10 (4) : 1910–1922.
- [22] CHEN J, LI S, LIU X, *et al.* Transforming growth factor- β blockade modulates tumor mechanical microenvironments for enhanced antitumor efficacy of photodynamic therapy [J] . *Nanoscale*, 2021, 13 (22) : 9989–10001.
- [23] MITOBE Y, IKEDA K, SATO W, *et al.* Proliferation-associated long noncoding RNA, TMPO-AS1, is a potential therapeutic target for triple-negative breast cancer [J] . *Cancer Sci*, 2020, 111 (7) : 2440–2450.
- [24] YAN Y, LI XQ, DUAN JL, *et al.* Nanosized functional miRNA liposomes and application in the treatment of TNBC by silencing slug gene [J] . *Int J Nanomedicine*, 2019, 14 : 3645–3667.
- [25] VYAS D, LOPEZ-HISIJOS N, GANDHI S, *et al.* Doxorubicin-hyaluronan conjugated super-paramagnetic iron oxide nanoparticles (DOX-HA-SPION) enhanced cytoplasmic uptake of doxorubicin and modulated apoptosis, IL-6 release and NF-kappaB activity in human MDA-MB-231 breast cancer cells [J] . *Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15 (9) : 6413–6422.
- [26] LIU F, LI L, LAN M, *et al.* Psoralen-loaded polymeric lipid nanoparticles combined with paclitaxel for the treatment of triple-negative breast cancer [J] . *Nanomedicine (Lond)*, 2021, 16 (27) : 2411–2430.
- [27] XU Y, REN W, LI Q, *et al.* LncRNA Ucn003xsl.1-mediated activation of the NF κ B/IL8 axis promotes progression of triple-negative breast cancer [J] . *Cancer Res*, 2022, 82 (4) : 556–570.
- [28] AZHDARI E, NAGHIPOOR J. The effect of viscoelasticity of the tissue on the magneto-responsive drug delivery system [J] . *J Math Biol*, 2022, 84 (3) : 13.
- [29] SEN U, SHANAVAS S, NAGENDRA AH, *et al.* Significance of Oct-4 transcription factor as a pivotal therapeutic target for CD44+ / 24- mammary tumor initiating cells: aiming at the root of the recurrence [J] . *Cell Biol Int*, 2023, 47 (4) : 742–753.
- [30] LIU Y, ZHANG H, CUI H, *et al.* Combined and targeted drugs delivery system for colorectal cancer treatment: conatumumab decorated, reactive oxygen species sensitive irinotecan prodrug and quercetin co-loaded nanostructured lipid carriers [J] . *Drug Deliv*, 2022, 29 (1) : 342–350.
- [31] MOHAN N, AGRAWAL A, SHEN Y, *et al.* Comparative characterization of different molecular formats of bispecific antibodies targeting eGFR and pD-L1 [J] . *Pharmaceutics*, 2022,

- 14 (7) : 1381.
- [32] JEONG JH, KIM SB. Antibody-drug conjugates targeting Trop-2: clinical developments in early breast cancer therapy [J] . Breast, 2022, 66 : 199–203.
- [33] SHASTRY M, JACOB S, RUGO HS, *et al.* Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: clinical development in metastatic breast cancer [J] . Breast, 2022, 66 : 169–177.
- [34] ZHU Y, LIU K, WANG M, *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis [J] . Breast, 2022, 66 : 191–198.
- [35] KIM JY, PARK CS, JANG SK, *et al.* The significance of p-AKT1 as a prognostic marker and therapeutic target in patients with hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor-2-positive early breast cancer [J] . J Breast Cancer, 2022, 25 (5) : 387–403.

《中国新药与临床杂志》2024 年征订 《中国新药与临床杂志》(原名《新药与临床》)由中国药学会和上海市食品药品监督管理局科技情报研究所共同主办,为全国性医药学术期刊、统计源期刊,连续 10 版被确认为全国中文核心期刊(药学)。连续 3 次获中国科学技术协会“精品科技期刊工程”项目资助。荣获首届国家期刊奖、第 2 届国家期刊奖提名奖,分别荣获第 2 届全国、中国科协、上海市优秀科技期刊一等奖。

《中国新药与临床杂志》报道国内外新药,着重报道新药的临床研究、合理用药和不良反应。适用于医师、药师、医药教学和科研人员等阅读和参考。《中国新药与临床杂志》具有新药密切结合临床的特色,强调实用性,强调新药的临床应用,以提高医务人员的药物治疗水平,博得全国医师、药师等的好评。

《中国新药与临床杂志》1982 年创刊,月刊,每月 25 日出版。向国内外公开发行,欢迎向当地邮局订阅。定价 15.00 元,全年 180.00 元。邮发代号:4-347。国外发行:中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱)。国外代号:M5892。编辑部地址:上海市愚园路 532 弄 50 号 211 室。邮政编码:200040。网址为 <https://publish.cnki.net/xyyl>。电话:021-64511836。E-mail:xyylc_tougao@126.com。