

基于中药活性成分纳米递药系统协同治疗乳腺癌的应用进展

张蒙蒙¹, 施高凡², 程静², 廖跃华^{2*}, 曾冬冬^{2*} (1. 上海中医药大学研究生院, 上海 201203; 2. 上海健康医学院医疗器械学院, 上海 201318)

摘要: 中药活性成分在乳腺癌治疗的应用中具有极大的潜力, 可以提高现有乳腺癌治疗策略的疗效。中药活性成分通过影响不同的信号通路产生不同的作用机制, 增强肿瘤细胞对化学、激素或基因治疗剂等作用的敏感性, 减少毒副作用或抑制抗癌药物的外排。纳米载体提供了各种优点, 包括改善溶解度、增加稳定性和增强肿瘤靶向性, 从而克服中药活性成分的临床应用限制。本文就中药活性成分与其他乳腺癌治疗药物的联合使用策略, 如化疗药、激素、基因药物、小分子抑制剂和无机混合物等, 并智能设计纳米递药体系, 共递送中药活性成分和其他乳腺癌治疗药物协同治疗乳腺癌的进展进行综述。

关键词: 纳米载体; 共递送; 中药; 协同作用; 乳腺癌

doi:10.11669/cpj.2024.12.003 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)12-1082-11

Progress in the Application of Nano-drug Delivery System Based on Active Ingredients of Chinese Medicine for the Synergistic Treatment of Breast Cancer

ZHANG Mengmeng¹, SHI Gaofan², CHENG Jing², LIAO Yuehua^{2*}, ZENG Dongdong^{2*} (1. Graduate School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. School of Medical Devices, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China)

ABSTRACT Active ingredients in Chinese medicine have great potential to be used in breast cancer treatment to improve the efficacy of existing breast cancer treatment strategies. By influencing different signaling pathways to produce different mechanisms of action, active ingredients in Chinese medicine enhance the sensitivity of tumor cells to the effects of chemical, hormonal or gene therapeutic agents, reduce toxic side effects or inhibit the efflux of anticancer drugs. In this paper, it is reviewed the strategies for the combination of Chinese herbal active ingredients with other breast cancer therapeutic agents, such as chemotherapeutic agents, hormones, gene agents, small molecule inhibitors and inorganic mixtures, and intelligently design nano-delivery systems to co-deliver Chinese herbal active ingredients and other breast cancer therapeutic agents for the synergistic treatment of breast cancer. Nanocarriers offer various advantages including improved solubility, increased stability and enhanced tumor targeting, thus overcoming the clinical application limitations of the active ingredients of TCM.

KEY WORDS: nanocarrier; co-delivery; traditional Chinese medicine; synergistic effect; breast cancer

乳腺癌是女性最常见的癌症, 其转移和复发给乳腺癌的治疗带来了新的挑战^[1]。大约 30% 的早期乳腺癌患者最终会因转移而复发, 转移性乳腺癌在很大程度上被认为是无法治愈的, 尽管目前有可用的治疗方案, 但其 5 年内生存率仅为 26%^[2]。在过去几年中, 乳腺癌已成为最具破坏性的癌症之一, 每年产生数百万新病例^[3]。乳腺癌的治疗通常采用多模式方法, 根据乳腺癌的分期、亚型以及患者的耐受性, 治疗方法包括手术、放疗、激素治疗、HER₂ 靶向治疗或化疗^[4]。然而大多数患者接受了手术、

放疗或常规化疗, 在这种全身治疗中, 化疗药物通过抑制癌细胞的增殖起作用, 但也给患者带来严重副作用, 这些副作用包括严重的全身毒性、低水平的药物摄取以及多药耐药性^[5]。

在这种背景下, 中药被认为是强大的抗癌药物, 因其含有数千种成分, 可以共同对抗癌症^[6-7]。分离纯化的中药活性成分在治疗乳腺癌方面表现出巨大的潜力, 引起了人们的关注^[8]。但中药活性成分直接给药存在生物利用度差、渗透性差、部分中药活性成分溶解度差、代谢快、

基金项目: 上海市自然科学基金项目资助(19ZR1474300); 上海健康医学院科研骨干学术导师制项目资助(2021-4)

作者简介: 张蒙蒙, 女, 硕士研究生 研究方向: 纳米材料载药 * **通讯作者:** 廖跃华, 女, 硕士生导师, 副教授 研究方向: 微纳米药物制剂研究 Tel: (021)51655896; 曾冬冬, 女, 硕士生导师, 副研究员 研究方向: 纳米材料与生物传感器 Tel: (021)51655896

作用脱靶等问题,这意味着治疗药物可能会与人体内的蛋白质或其他分子结合,而不是与治疗靶点结合,导致意想不到的副作用^[9]。此外,水溶性中药活性成分,如黄酮类化合物和萜类化合物,在细胞膜上的吸收较低,从而降低了药效和生物利用度^[10]。为了提高中药活性成分的生物功效,将其与化疗药、激素或基因治疗等组合可以增强乳腺癌治疗的协同效应,纳米技术的出现实现了双重药物的有效负载、增加药物溶解度、改善药代动力学分布、增加药物积累和保留以及控制药物的按需释放,以纳米

技术为基础的联合治疗研究成为热点^[11]。为了达到以上目的,研究对纳米颗粒进行了优化设计^[12]。在乳腺癌长效治疗中,通过可生物降解载体或纳米载体负载中药活性成分和致敏剂进行靶向治疗,以不同的方式发挥作用,使癌细胞更容易死亡^[13]。该策略可以实现有效靶向(图1),降低有效剂量,最小化对正常细胞的毒性以确保患者的良好生活质量,提高中药活性成分的溶解度进而增强药物作用,通过被动靶向和主动靶向实现药物持续可控释放,增加治疗药物在肿瘤组织中的积累^[14]。

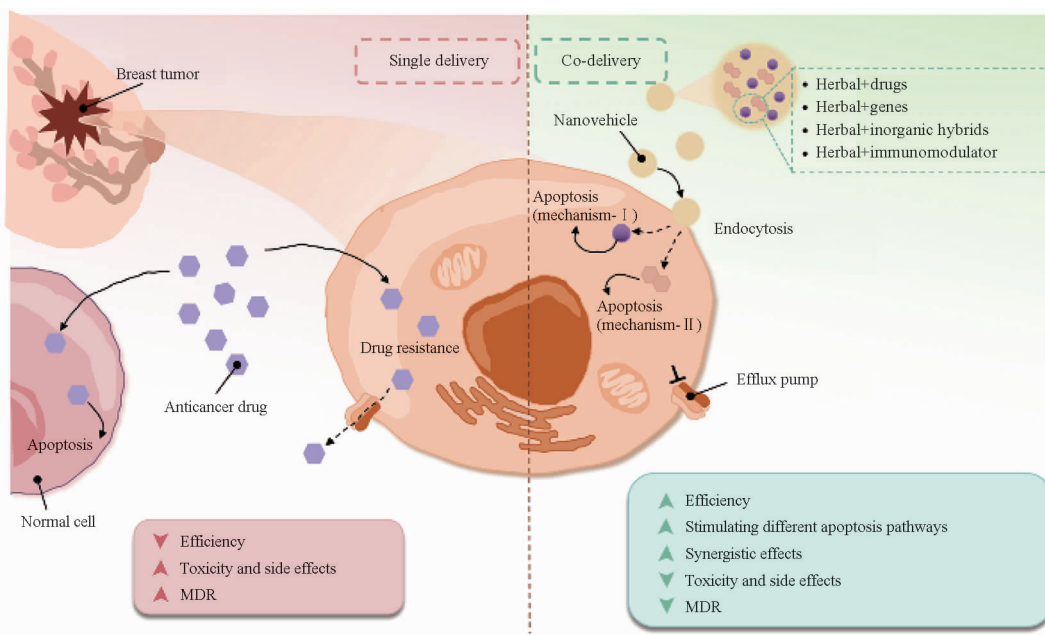


图1 乳腺癌治疗药物的单一和靶向共同递送产生的细胞效应比较示意图^[14]

本文重点介绍为联合治疗乳腺癌提供改进的智能纳米给药系统,以及讨论它们确切的作用机制,包括协同效应、增强效应或加性效应,并举例说明,以期安全有效治疗乳腺癌提供新的思路。

1 优化设计乳腺癌的联合治疗策略

如今以纳米粒子作为载体的递药是乳腺癌治疗的主要策略,特别是靶向联合治疗^[11]。纳米给药系统的最大优势是在同一载体上以控释的方式共传递多种治疗药物,并改善这些治疗药物的药效学和药代动力学^[15]。无论是“纳米颗粒+游离药物”的组合(一个药物封装在纳米颗粒中,另一个游离)还是“纳米颗粒+纳米颗粒”的组合(将两种药物分别封装在两个独立的纳米颗粒中),这2种组合方法可能会导致一些治疗药物无法抵达目标治疗部位,同时两种药物之间的协同作用会减弱^[16]。因此,最佳的治疗方案是将2种药物共封装在同一纳米颗粒中,以确保2种药物之间最大的协同作用和疗效,最大限度地提高了细胞内的药物浓度,用于治疗乳腺癌。

目前,中药活性成分的主要来源是中草药,由于其在癌

症治疗中的重要作用而成为抗癌药物开发的热点。中药提取物中很多活性成分的存在可能导致相互作用、失去活性和产生新的副作用,中药活性成分治疗存在严重的局限性,只有在治疗浓度范围内才能发现其治疗效果^[7]。多种类型的纳米载体(图2),如纳米乳剂、高分子囊泡、聚合物胶束、纳米胶囊、量子点、纳米粒子和脂质体与抗癌中药活性成分结合,可以克服疏水性的问题和降低有效剂量^[17]。值得注意的是,生物可降解的聚合物纳米颗粒,特别是那些被聚乙二醇(PEG)等亲水性聚合物包裹的纳米颗粒,有延长治疗药物的血浆循环时间的效果^[18]。此外,它们大表面积与体积比允许纳米颗粒表面修饰功能化的靶向基团^[19]。

2 纳米医学中乳腺癌治疗的中药活性成分组合方案

2.1 中药活性成分和化疗药物共封装组合

化疗是治疗乳腺癌最普遍的方法,化疗药物可以杀死乳腺癌细胞或阻止乳腺癌细胞向身体其他组织器官的扩散和生长^[20]。然而,化疗在杀死乳腺癌细胞的同时也严重影响体内所有快速生长和分裂的正常细胞,如骨髓产生的新血细胞或是毛发、胃、生殖器官和皮肤中的细胞^[21]。中药活性

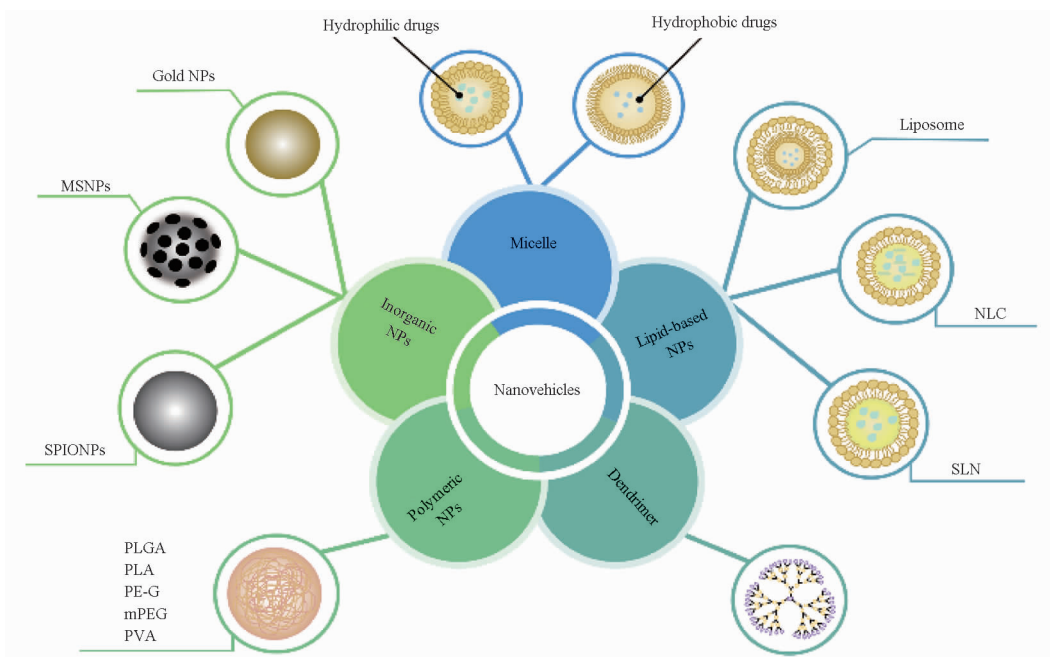


图2 迄今为止开发用于共递送抗癌剂的纳米载体类型

成分和化疗药物的联合治疗可以减少高剂量单药治疗相关的副作用,还可以通过提供多种作用机制来抑制肿瘤的多药耐药^[22]。但这一治疗方案会给健康细胞造成损伤,为了解决这一问题,药物递送系统显示了它的优势,特别是纳米载体具有智能控释、强大负载能力、靶组织特异性积累和规避宿主防御机制等特点^[23]。

多柔比星(DOX)是三阴性乳腺癌(TNBC)化疗的核心药物之一,但其耐药性严重限制了其临床应用^[24]。黄芪是一味具有悠久药用历史的中药,黄芪甲苷(astragaloside IV, AS-IV)是从黄芪中提纯的生物活性化合物,已被证明具有多种生物活性,包括抗癌^[25]。前期 Yue 等^[26]的研究发现 AS-IV 对 DOX 耐药有很好的逆转作用,制备了叶酸配体(FA)和八精氨酸多肽(R8)共修饰的新型靶向脂质体(FA-R8-LPs)共递送 DOX 和 AS-IV 用于 TNBC 的治疗。FA-R8-LPs-DOX/AS 脂质体中 DOX 和 AS-IV 的 EE 和 DL 结果显示在冻干前后,DOX 的包封率仍在 98% 左右,载药率在 4.6% 左右,AS-IV 的包封率仍在 97% 左右,载药率在 14% 左右,结果表明 FA-R8-LPs-DOX/AS 具有优异的双药包封效果,为其疗效提供坚实的基础。该新型脂质体系统不仅实现了两种溶解度差异很大的药物的共递送,而且成功结合了 FA 配体的靶向特异性和 R8 的高效内化能力,实现了优异的肿瘤靶向和抗肿瘤作用。与未修饰的载药脂质体和 R8 单修饰的脂质体相比,FA-R8 双修饰的载药脂质体对 MDA-MB-231/DOX 细胞的增殖抑制率更高,逆转 DOX 耐药的效果明显。因此,FA-R8 双修饰脂质体共递送系统可能为 TNBC 的治疗提供一种新方法。

5 氟尿嘧啶(5-FU)通常在细胞周期的 G1-S 期阻断肿瘤细胞。PTX 和 5-FU 组合具有独特的作用机制、非重叠毒性和潜在的协同作用。许多研究表明,PTX 联合 5-FU 对治疗

某些实体瘤,特别是原发性/转移性乳腺癌有疗效和耐受性^[27]。Chen 等^[28]制备了一种 d-[KLAKLAK]₂(KLA)修饰的脂质体(KLA-5-FU/PTX Lps)共递送 5-FU 和 PTX,可以在肿瘤细胞线粒体中递送和积累化疗药物,快速诱导细胞凋亡。在 3 种 TNBC 细胞系中,5-FU 和 PTX 的联合应用比任何一种单药本身都更能降低细胞活力,且剂量为 3 μg · mL⁻¹ 的 5-FU 和 2 μg · mL⁻¹ 的 PTX 的组合显示出有效的协同效应。该研究在细胞、分子和整体动物水平上都证明了 KLA-5-FU/PTX Lps 比含有游离药物或未修饰脂质体的对照组具有更好的抗肿瘤活性,脂质体中共存的 PTX 和 5-FU 显示出理想的抗肿瘤作用,这有利于减少必要的给药次数,从而提高患者的依从性。脂质体无明显的全身毒性。研究结果表明,KLA-5-FU/PTX Lps 是一种有前途的系统,可以靶向将抗肿瘤药物递送到线粒体作为 TNBC 的治疗方法。

顺铂(Cis)是一种化疗药物,用于治疗多种癌症,包括乳腺癌。姜黄素(curcumin, Cur)可以使细胞外信号调节激酶(ERK1/2)失活,通过下调胸苷磷酸化酶(TP)来增强 Cis 的细胞毒性;或通过抑制 HIF-1 表达和激活 caspase-3 来增强 Cis 的抗癌效果。Mahmoudi 等^[29]首次将 Cur 插入顺铂(顺式)脂质体的双层膜中,以获得剂量控制的共递送制剂,能够诱导乳腺癌细胞凋亡。采用响应面法(RSM)优化纳米脂质体(Cur-Cis@NLP)中 Cur 和 Cis 的浓度;RSM 优化对 Cur 和 Cis 的包封效率分别为 99.81% 和 23.86%。透射电镜分析表明所制备的纳米颗粒平均直径为 100 nm。Cur-Cis@NLPs 浓度的细胞毒性评估显示出浓度依赖性。与游离和顺铂(顺式)脂质体相比,Cur-Cis@NLPs 显著降低了乳腺癌细胞的活力。Cur-Cis@NLPs 的 CI 组合指数值 < 1,表明所设计的共递送系统具有协同效应。此外,流式细胞术测定显示,Cur-Cis@NLPs 触发的细胞凋亡比顺铂(顺式)脂

质体高约 10 倍。这种共给药系统具有包封和释放疏水以及亲水药物的潜力,同时利用降低细胞毒性作用的优势以及实现高效力。

中药活性成分与烷化剂类(Cis)、抗代谢类(5-FU)以及蒽环类化疗药物的联合纳米递药系统治疗乳腺癌的例子,表明纳米共给药系统有递送多种抗癌药物的潜力,在最小化对身体的毒性的同时发挥最大的治疗效果。然而这些联合治疗在长期的使用过程中,一些成分之间的相互作用可能会产生新的副作用或失去活性,可能是与新的活性成分的结合造成的。因此基于纳米技术的中药活性成分联合化疗药物治疗乳腺癌可能产生的新的副作用为未来一项重要挑战。

2.2 中药活性成分和激素药物共封装组合

乳腺癌被认为是激素依赖性癌症,许多激素疗法已经被 FDA 批准用于乳腺癌的治疗,激素治疗主要是通过使用某些类固醇激素药物来减缓或抑制癌症的发展,这些药物会阻碍激素的产生或改变其活性^[30]。研究表明毒性低和疗效高的抗癌中药活性成分,与激素类药物一起使用时,在具有相同疗效的情况下,两种治疗药物的需求量显著减少^[31]。乳腺癌患者通过服用激素药物,抑制雌激素受体来降低癌细胞周围的激素浓度,超过 70% 的乳腺癌是雌激素受体阳性(ER⁺),通常使用他莫昔芬(TAM)阻断雌激素受体^[32]。虽然 TAM 被认为是 ER⁺ 的有效治疗方法,但长期服用会伴随许多并发症和产生耐药性^[33]。

白藜芦醇(Res)是一种存在于多种植物中的多酚类天然生物活性化合物,1997 年被证实具有抗癌作用^[34]。Al-jubori 等^[35]基于脂质药物传递系统的层层(LbL)纳米颗粒,制备涂有多层正电荷壳聚糖和负电荷透明质酸的液晶纳米颗粒(LCNPs),共递送 TAM 和 Res,以评价其对乳腺癌细胞的生物相容性和治疗性能。结果表明,在 MCF-7 和 CAL-51 细胞系中,通过 TAM/Res-LbL-LCNPs 的治疗增加凋亡途径的重要调节剂 p53 和 caspase-8 的表达诱导细胞凋亡。Res 通过降低 Akt 和 ERK1/2 磷酸化以及激活 caspase-3 和 PARP 裂解,在 MCF-7 和 MCF-7/TR 细胞中克服 TAM 耐药。TAM/Res-LbL-LCNPs 对人类红细胞具有治疗有效性、安全性和生物相容性,在小鼠中没有明显的毒性、不良副作用或行为异常,这意味着它们在生物医学应用中的安全性。

Cur 是从姜黄根茎中分离出来的多酚类天然产物,具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤活性,临床研究表明,单独使用 Cur 或与其他药物联合使用对乳腺癌患者具有良好的抗癌活性,且无副作用^[36]。Fatemizadeh 等^[37]制备了负载 TAM 和 Cur 的囊泡递药系统,用于乳腺癌的治疗。载药囊泡递送至乳腺癌细胞中,导致 bax 和 p53 基因的上调和 bcl2 基因的下调,与游离 TAM 和 Cur 的组合相比,负载 TAM-Cur 的递药囊泡增加了 MCF-7 细胞的凋亡率,这是由于 2 种药物之间的协同作用以及囊泡递药系统更高的细胞摄取。

红景天苷(Sal)是红景天根茎中的主要活性成分,具有良好的抗氧化活性,可抑制多种癌细胞的增殖,研究表明 Sal

在体外可以抑制乳腺癌细胞生长并诱导细胞凋亡^[38]。Yu 等^[39]采用聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)-聚乙二醇(PEG)-PLGA 三嵌段共聚物,制备了含有亲水性药物 Sal 和疏水性药物 TAM 的纳米颗粒(NPs),以实现协同治疗乳腺癌。生理条件下(pH7.4),NPs 中 Sal 和 TAM 的缓释时间显著延长。使用 4T1 细胞系的 CCK-8 检测显示,与游离 TAM 悬液相比,Sal-TAM NPs 的 IC₅₀ 值显著降低。体内抗肿瘤研究和药代动力学研究表明,与游离 TAM 悬液相比,Sal-TAM NPs 具有更高的抗肿瘤活性和更长的循环时间。

尽管中药与激素联合治疗乳腺癌具有更好的抗肿瘤活性、更长的循环时间以及更高的细胞摄取率,但仍应开展广泛的临床研究,以检测由于激素对其他重要器官的协同抑制而产生严重不良反应的可能性,因为这可能会干扰人体某些激素的功能。例如,使用激素疗法治疗乳腺癌的女性可能会出现阴道干涩和情绪波动等副作用^[40]。因此中药活性成分联合激素协同治疗乳腺癌需要越来越多的研究,以确保在其他人体器官上的安全性。

2.3 中药活性成分和基因疗法共封装组合

基因疗法是乳腺癌治疗中重要方法之一,常见的基因治疗工具有:短发夹核糖核酸(shRNA),小干扰核糖核酸(siRNA),微型核糖核酸(miRNA),以及脱氧核糖核酸(DNA)^[41]。它们抗癌的作用机制是促凋亡蛋白的表达、突变基因的替代、抗癌细胞因子的产生、抑制 MDR、沉默致癌途径和激活免疫系统^[42-43]。虽然基因治疗有巨大的治疗潜力,但仍有许多亟待解决的问题,未经修饰的基因工具由于缺乏特定的靶点和低细胞摄取,会被核酸酶迅速降解,并从体内迅速清除,siRNA 的血清半衰期限制在 5~60 min,而裸 DNA 的半衰期仅为 10 min^[44]。在这种背景下,纳米技术的革命推动新型药物载体的出现,这些纳米载体旨在克服基因治疗乳腺癌的挑战。近年研究表明,单一基因的乳腺癌治疗仅有短暂和部分的抗癌作用^[45]。为了解决这一问题,纳米递药系统共递送中药活性成分和基因药物用于乳腺癌的治疗,具有作用持久、克服多药耐药、促进细胞凋亡和抑制血管生成的潜在作用。

Nasab 等^[46]将以 Feco-聚乙烯亚胺(FeCo-PEI)纳米粒子为基础的三元磁性共聚物与聚乳酸-聚乙二醇(PLA-PEG)基因递送体系形成纳米颗粒,将叶酸(FA)和葡萄糖(Glu)偶联于载体表面,优化载体对肿瘤组织的选择性,将 siRNA 和 PTX 同时包封在纳米颗粒中,该纳米药物对 MCF-7 和 BT-474 细胞活力影响显著,由于其具有 FA 和 Glu 的多靶点特性,对乳腺癌细胞的抗癌作用显著增强(图 3)。

Luo 等^[47]开发了一种多功能纳米复合物,可同时递送 PTX 和 STAT3 siRNA(siSTAT3),以抑制乳腺癌细胞生长并防止癌细胞转移。PTX 通过疏水相互作用被包封在合成的聚乙烯亚胺-聚乳酸-硫辛酸(PPL)胶束中,而 siSTAT3 通过静电相互作用缩合到聚乙烯亚胺上。载药纳米复合物(siSTAT3-PPL-PTX)的表面电荷通过涂有透明质酸(HA)将其转化为负性。多功能纳米复合物(HA/siSTAT3-PPL-

PTX)通过主动靶向机制有效地进入 CD44 过表达的 4T1 细胞。由于 PTX 和 siSTAT3 的协同作用, HA/siSTAT3-PPL-PTX 对肿瘤细胞表现出增强的细胞毒性。体外证实有效抑制 4T1 细胞中的细胞迁移和侵袭。更重要的是, 在原位 4T1 荷瘤小鼠中观察到了显著的抗肿瘤功效, 对主要器官无副作用, 并且在 4T1 转移模型中肺转移受到有效抑制。

Swami 等^[48]开发并探索了负载多西紫杉醇(DTX)的 pH 敏感 SIRT1 shRNA 脂质复合物(DTX-lipoplex)来提高治疗乳腺癌的潜力。pH 敏感脂质(DOPE)被掺入脂质体的双层中, 这使得系统对 pH 变化具有环境敏感性。将阳离子脂质

(DOTAP)掺入脂质体双层使囊泡增加了与核酸的复合能力。通过体外和体内实验表明, 与上市的非 pH 敏感脂质转染剂和临床对照品(Taxotere®)相比, DTX-lipoplex 在肿瘤细胞内的 DTX 浓度高出约 3 倍, 从而显著降低肿瘤体积(约 78%)。纳米递药系统共递送中药活性成分和基因药物用于乳腺癌的治疗, 对乳腺癌起到了一个靶向协同抑制作用, 然而联合使用基因治疗乳腺癌的一个基本问题是, 耐药性的发展以及确定转移部位的困难无法靶向转移性乳腺癌, 其他挑战包括临床应用、资金、伦理和政策问题。应致力于设计一种理想的乳腺癌中药联合基因疗法, 这种疗法能够治疗转移性乳腺癌, 对正常细胞的无影响。

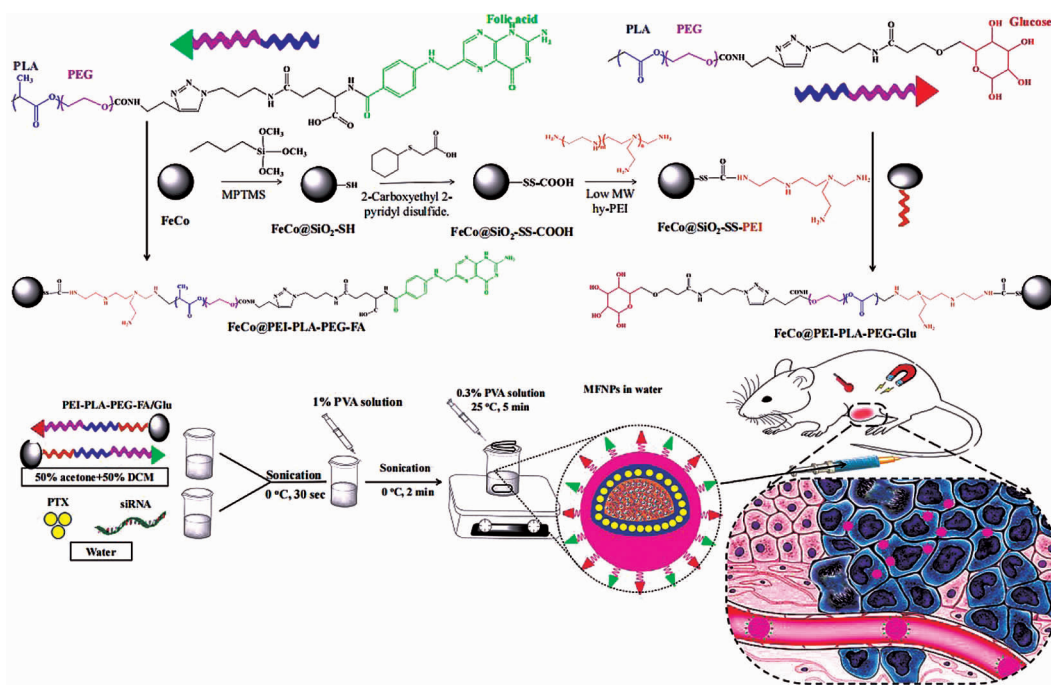


图3 葡萄糖或叶酸共轭的 FeCo@ SiO₂-SS-PEI-PLA-PEG 共聚物组成的新型纳米颗粒制备示意图(同时负载 siRNA 和 PTX)^[46]

2.4 中药活性成分和小分子抑制剂共封装组合

小分子抑制剂药物与中药活性成分的共同递送用于乳腺癌的治疗在临床实践中广泛应用, 将其封装成大分子载体有望有助于平衡速率和比例的药物释放, 并靶向特定的乳腺癌细胞。

橙皮素(hesperetin, Hes)是一种从柑橘类水果中提取的黄酮类化合物, 具有多种药理活性, 包括心脏保护、抗炎、抗氧化和抗癌活性^[49]。Gaber 等^[50]采用蛋白质涂层方法制备了白蛋白壳油芯纳米胶囊(NCs), 共同装载了疏水性药物依西美坦(EXE)和有较强芳香化酶抑制活性的 Hes, 用于靶向治疗乳腺癌。EXE 直接封装在油性核心中, 预先配制的磷脂复合物形式的 Hes 可以溶解于油相。除了白蛋白介导的与 albumin 和 SPARC 的结合外, 苯基硼酸与白蛋白壳化学偶联可产生额外的肿瘤靶向性。靶向纳米载体表现出增强对 MCF-7 乳腺癌细胞内化作用, 从而协同增强细胞毒性(图 4)。与非

靶向药物和游离药物组合相比, 靶向纳米载体在荷瘤小鼠中显示出优异的抗癌活性。与阳性对照组相比, 靶向纳米载体显著减少了肿瘤体积(7 倍)和降低 Ki67 表达(3 倍)。

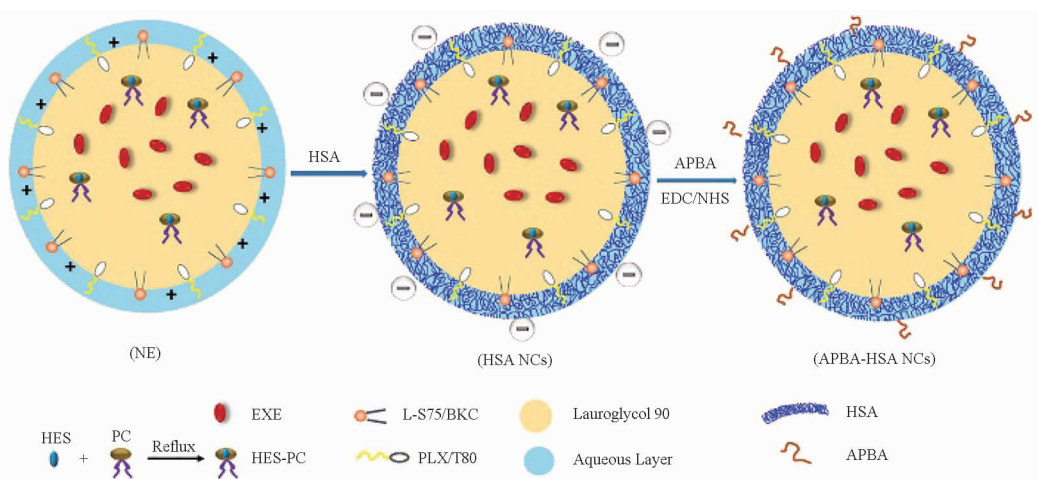
来曲唑(letrozole, LET)作为芳香化酶抑制剂, 用于治疗绝经后女性荷尔蒙阳性的乳腺癌, 该药水溶性低, 代谢快且副作用大^[51]。Jamshidifar 等^[52]设计了一种磁性纳米脂质体载体, 磁性 NiCoFe₂O₄核心被一层薄薄的二氧化硅包裹, 然后是一种囊泡结构, 用于将 Cur 和 LET 分别负载到二氧化硅层和囊泡层中, 并研究它们对乳腺癌细胞的协同作用(图 4)。细胞分析结果显示, 纳米载体在癌细胞系(如 MDA-MB-231 和 SK-BR-3)中具有高的细胞摄取能力和低的细胞活力。NiCoFe₂O₄@ L-Silica-L@ C-Niosome 能提高对 MDA-MB-231 和 SK-BR-3 乳腺癌细胞的凋亡率, 且具有很强的细胞毒性, 主要是由于其在乳腺癌细胞基因表达水平的调节, 其中 Bcl-2、MMP 2、MMP 9、cyclin D 和 cyclin E 基因下调, 而 Bax、

caspase-3 和 caspase-9 基因表达上调。研究表明,设计磁性纳米载体,可以同时靶向地将疏水和亲水药物递送到乳腺癌细胞中,以增强其协同治疗效果。

Houdaihed 等^[53] 制备了一种聚合纳米颗粒 (NPs) 制剂,将 PTX 和 mTOR 抑制剂依维莫司 (EVER) 的协同组合共递送,以抗体 Fab 片段为靶向片段,靶向乳腺癌细胞上的 HER₂ 和 EGFR 受体。在 HER₂high/EGFR mod 单层乳腺癌细胞中,暴露 72 h 后发现双靶向 NPs 相对于 HER₂ 单靶向 NPs (T-NPs) 和非靶向 NPs (UT-NPs) 具有更高的细胞毒性,而在 HER₂ neg/EGFRlow 细胞中未观察到显著差异。在

HER₂high/EGFRmod 乳腺癌细胞中,暴露 24 h 后,与 UT-NPs 和 T-NPs 相比,双靶向 NPs 的细胞摄取显著增加。阻断 HER₂ 和 EGFR 时,显著降低了 HER₂high/EGFRmod 乳腺癌细胞中 T-NPs 和双靶向 NPs 的摄取,表明 EGFR 和 HER₂ 具有特异性结合。

虽然小分子抑制剂和中药活性成分共递送治疗乳腺癌取得了一定的成果,但新的组合和释放的活性分子,在靶点的相互作用可能导致抗癌活性的丧失,甚至产生新的副作用和严重的不良反应,需要进一步的研究来确保新的联合治疗组合的安全性。



HES - 橙皮素;HSA - 人血清白蛋白;APBA - 3-氨基苯基硼酸;EXE - 依西美坦;BKC - 苯扎氯铵;PC - 磷脂酰胆碱;PLX - 多醛酸。

图4 双 EXE/HES 负载的 APBA 靶向 HSANCs 示意图^[52]

2.5 中药活性成分和天然药物共封装组合

近年来对于乳腺癌的预防和治疗,人们发现绿色化疗的使用可以提高常规化疗的疗效,克服多药耐药 (MDR) 以及多种副作用^[54]。在许多研究中天然药物显示出抗癌活性,由于其低毒和广泛的生物活性,可以协同治疗乳腺癌,它们通过影响不同的靶点,来调节细胞周期增殖、基因转导以及细胞凋亡^[55]。

白杨素 (Chr) 是一种在多种蔬菜、水果和蘑菇中发现的黄酮类化合物,具有抗炎和抗癌的生物活性^[56]。青蒿素 (Art) 是一种重要的提取物,被广泛用作抗疟药,也用于治疗癌症^[57]。Khoshnavan 等^[58] 在 PVA 作为稳定剂的情况下,使用 w/o/w 方法成功制备了负载 Art 和 Chr 的 PLGA-PEG 生物可降解纳米颗粒。形貌和粒径分析表明,制备的负载 Art 和 Chr 的 PLGA-PEG NPs 近似球形,表面光滑,平均粒径小于 110 nm。Art-Chr 纳米复合制剂比单独使用 Art 和 Chr 对人 T47D 乳腺癌细胞的毒性更强,与相同浓度的 Art 或 Chr 相比,通过 PLGA-PEG 纳米载体共递送的 Art 和 Chr 更加有效地抑制了 hTERT 的表达,表明了一种协同方式。

天然多酚 Cur 和柚皮素 (Nar),具有抗癌潜力且安全性高。Askar 等^[59] 设计将 Cur 和 Nar 包封于葡聚糖修饰的磁性纳米粒 (Cur-Nar-D-MNPs) 作为化疗药物,并结合放疗验证其治疗乳腺癌的有效性。结果表明,Cur-Nar-D-MNPs 通过产生

活性氧 (ROS) 诱导细胞凋亡并抑制细胞增殖。单独使用 Cur-Nar-D-MNPs 对乳腺癌有一定的治疗作用,Cur-Nar-D-MNPs 加放疗通过调节 P53 升高、P21 升高、TNF- α 降低、CD44 降低和 ROS 高信号传导显著减小肿瘤体积并导致细胞周期停滞和诱导细胞凋亡。

胡椒碱 (Pip) 是一种主要存在于中药荜茇中的生物碱,这种天然化合物已被证明对各种癌症的增殖和存活产生影响,特别是对乳腺癌具有很强的抑制作用^[60]。Abolhassani 等^[61] 采用自组装法合成了共同负载 Cur 和 Pip 的人血清白蛋白纳米粒 (Cur-Pip-HSA-NPs)。Cur-Pip-HSA-NPs 可以同时利用 Cur 和 Pip 的优势,且副作用最小。采用自组装法合成的 NPs 结构稳定,尺寸小于 200 nm,具有 EPR 效应的被动靶向能力。Pip 作为增敏剂和抗癌药物,它可以抑制 P-gp 引起的 MDR 效应,同时提高 Cur 的生物利用度,促进药物进入细胞。双递药体系对 MCF-7 细胞显示出了显著的抗癌活性,这代表了该递药体系在治疗乳腺癌方面的潜力。

大多数植物来源的化合物或次级代谢物与其他药物相比是安全的且副作用低。然而这些活性分子能够与许多其他药物或其他活性分子相互作用,从而产生新的不良反应。在同一递药体系中存在越多的中药活性成分,就可能会增加由于相互作用而失去活性的风险。因此,还需要进一步研究调研来解决这一点。

2.6 中药活性成分和无机混合物共封装组合

无机纳米颗粒 (INPs) 作为一种药物载体, 在乳腺癌的治疗过程中具有许多优势, 同时还具有成像和监测癌症治疗进展的能力^[62]。超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (SPIONs) 除了具有良好的生物相容性外, 还可以通过外磁体靶向到所需的肿瘤部位, 当它暴露在外部交变磁场 (AMF) 中会产生高达 43°C 的局部热, 从而诱导癌细胞和附近的血管凋亡^[63]。与正常细胞相比, 癌细胞由于 pH 值低、血管组织紊乱、缺氧和液体传输受限等导致温度调节不良而更容易被热疗, 虽然热疗可以单独杀死癌细胞, 但通常与放疗、化疗等其他类型的治疗方法组合以加强癌症治疗, 并通过磁共振成像 (MRI) 监测治疗过程^[64]。

Elhasany 等^[65]将雷公藤红素 (celastrol, Cst) 的 NF- κ B 抑制潜力与柳氮磺胺吡啶 (SFZ) 的谷胱甘肽抑制作用联合使用, 可以防止 Cst 失活, 从而增强其抗肿瘤活性。受 CD44 介导的亲水性多糖硫酸软骨素 (ChS) 的肿瘤靶向作用的启发, 本研究合成了两亲性的玉米醇溶蛋白-ChS 胶束, 将水不溶性 SFZ 与玉米醇溶蛋白化学偶联, Cst 和油酸封端的 SPION 物理包封在疏水性玉米醇溶蛋白/SFZ 胶束核中, 实现磁性肿瘤靶向和 MRI 治疗 (图 5)。结果表明, SPIONs 靶向负载 Cst 的聚合物胶束, 导致 MCF-7 癌细胞中胶束的细胞内化增强, 因此对 MCF-7 和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞具有更高的细胞毒性作用。该磁性靶向胶束通过抑制 NF- κ B 活化、VEGF 和 COX-2 在体内显示出优异的抗肿瘤活性。组织病理学检查显示 Ki-67 表达水平的降低也证实了其优越的活性。

某些等离子体纳米材料, 如光热剂 (PTAs), 可以将近红外激光照射转化为局部热, 用于癌症的热消融^[66]。金纳米粒子 (AuNPs) 作为 PTAs 的一种, 在其固有成像特性的引导下, 单独或与其他治疗药物协同治疗, 显示出优越的抗癌效果^[67]。

Chiu 等^[68]制备了负载小檗碱 (Ber) 的金纳米粒子 (AuNPs) 和胶原蛋白 (COL) 的纳米载体 (Au-COL-Ber), 以评估其对 HER₂ 乳腺癌细胞的生物学效应。结果表明, 与 Au-COL 相比, Au-COL-Ber 显示出更大的细胞摄取能力, 在 HER₂ 中可以显著抑制细胞迁移, 此外, 在 Au-COL-Ber 处理后, 凋亡级联蛋白 Bax 和 p21 的 HER₂ 乳腺癌细胞中表达, 且在处理后的异种移植小鼠模型中检测到了肿瘤抑制。Sulaiman 等^[69]制备了负载橙皮苷 (hesperidin, Hsp) 的金纳米颗粒 (Hsp-AuNPs), 在本研究中, 与游离的 Hsp 或 AuNPs 相比, Hsp-AuNPs 对 MDA-MB-231 乳腺癌细胞具有很强的细胞毒性和增强细胞凋亡的作用, 并且具有剂量依赖性的细胞毒性。Hsp-AuNPs 的抗癌活性是通过诱导巨噬细胞的功能活性而有效抑制了 EAT 小鼠的肿瘤生长。

另一种用于递送抗癌药物的无机纳米颗粒是介孔二氧化硅纳米粒子 (MSNPs), 因其生物相容性、稳定性、表面积大、载药量高等特性而得到广泛应用^[70]。

近年来, Ali 等^[71]将乳铁蛋白 (LF) 与介孔二氧化硅纳

米颗粒 (MSNPs) 偶联, 联合递送细胞毒性药物培美曲塞 (PMT) 和植物药鞣花酸 (EA) 用于协同治疗乳腺癌。与游离药物相比, 双载药 LF-MSNPs 对 MCF-7 乳腺癌细胞的细胞毒性最高, 结合指数最低 (CI = 0.885)。联合指标值 (< 1) 揭示了 2 种负载药物之间的协同作用。此外, 通过 LF 受体介导的内吞作用, 观察到纳米载体对 MCF-7 乳腺癌细胞的高细胞摄取。总的来说, 双载药 LF-MSNPs 通过触发不同的信号通路, 来克服多药耐药, 降低全身毒性, 是一种很有前景的乳腺癌治疗载体。乳铁蛋白 (lactoferrin, LF) 通过与多种癌细胞过表达的低密度脂蛋白 (LDL) 和转铁蛋白 (TF) 受体的高亲和力, 显示了巨大的肿瘤靶向能力。Abdelmoneem 等^[72]将 DTX 和 Cst 成功偶联到 LF 骨架上用于乳腺癌的协同治疗, 与阳性对照和游离联合药物相比, 纳米偶联物在乳腺癌荷瘤小鼠体内抗肿瘤作用增强, 表现为肿瘤体积缩小、生存率延长, NF- κ B、P65、TNF- α 、COX-2 和 Ki-67 表达水平显著降低。

除此以外, 一些研究强调了通过与量子点 (QDs) 共同递送治疗药物来增强治疗乳腺癌的能力。量子点是一种半导体晶体, 尺寸范围为 2 ~ 10 nm, 可在近红外波长可见的宽光谱中产生可调谐的光激发光, 这些独特的物理化学性质有利于它们在细胞标记和癌症成像中的应用^[73]。

Ghanbari 等^[74]以葡萄糖胺 (GlcN) 偶联石墨烯量子点 (GQDs) 为载体, 包封疏水性抗癌剂 Cur, 制造了一种新型靶向、可跟踪和 pH 响应的药物递送系统, 以评估其对 GlcN 受体过表达乳腺癌细胞的靶向性和细胞毒性。结果表明, 该纳米材料载体具有 pH 响应和缓释的性能。通过荧光显微镜进行体外细胞摄取研究和流式细胞术显示, 与非靶向的相比, 靶向的纳米载体对 MCF-7 细胞具有更强的荧光, 这是因为通过 GlcN 受体介导的内吞作用, 细胞内化程度更高。此外, MTT 测定结果表明无药物纳米载体对 MCF-7 细胞和正常成纤维细胞的细胞毒性可忽略不计。与 Cur/GQDs 相比, Cur/GlcN-GQDs 对 MCF-7 细胞的细胞毒性更高, 对正常细胞的细胞毒性很小。类似地, Zajdel 等^[75]将甘露糖基化 BSA-QDs 纳米治疗药物设计用于白藜芦醇 (Rsv) 和培美曲塞二钠 (PMT) 的靶向联合治疗, 以治疗乳腺癌。水溶性硫醇封端的 CdTe QDs 通过肿瘤可切断与 BSA NPs 表面偶联的键, 以抑制 Cd 离子释放到循环中, 从而降低 QDs 毒性。PMT 与 Rsv 联合, 通过修饰不同的信号通路, 提高各自的治疗效果, 提高抗肿瘤疗效, 降低毒性, 降低多药耐药。

无机纳米颗粒联合中药活性成分治疗癌症方面取得了巨大的成功。然而, 它们的生物分布、肝、脾等特定器官的积累、自由基的产生以及需要通过生物相容性研究来确定各种无机纳米颗粒的免疫应答等方面仍存在一些问题和挑战。

2.7 中药活性成分和免疫调节剂共封装组合

近年来, 随着骨髓移植治疗血源性癌症的成功, 以及单克隆抗体治疗多种肿瘤的最新发展, 免疫疗法在乳腺癌的治疗中发挥着越来越重要的作用^[76]。免疫疗法广义上是指通过引入疫苗、细胞因子、抗体或免疫细胞本身来刺激免疫系

统对抗癌细胞。免疫疗法分为“被动疗法”和“主动疗法”两种,被动免疫疗法包括直接作用于癌细胞本身的细胞因子、

抗体和免疫细胞;主动免疫疗法可刺激自身免疫系统消除癌细胞(如疫苗)^[77]。

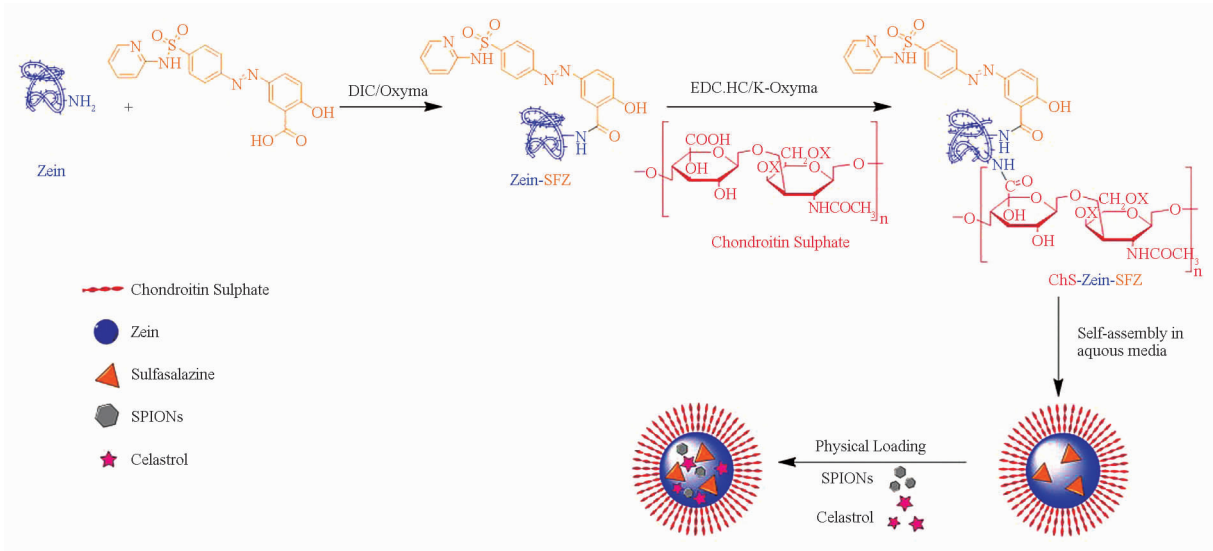


图5 超顺磁性氧化铁纳米颗粒(SPIONs)物理包封在两亲性的玉米醇溶蛋白-ChS胶束中,用于雷公藤红素(CST)和柳氮磺胺吡啶(SFZ)联合装载治疗乳腺癌的步骤^[65]

Cai等^[78]开发了一种能够降低PD-L1表达并增强抗癌作用的纳米药物(MS NPs),该纳米药物由免疫佐剂二甲双胍(MET)和抗癌剂7-乙基-10-羟基喜树碱(SN38)通过氢键和静电相互作用自组装而成。MS NPs通过MET直接降低MDA-MB-231(MB231)细胞中过表达的PD-L1水平以实现免

疫治疗(图6)。因此,MS NPs的免疫治疗乳腺癌的效果优于同类药物,MS NPs还能通过重塑细胞外基质和恢复免疫监测而有效抑制癌细胞的转移。此外,MS NPs对荷瘤Balb/C小鼠主要器官无明显毒性,小鼠经MS NPs处理后生存率较高。

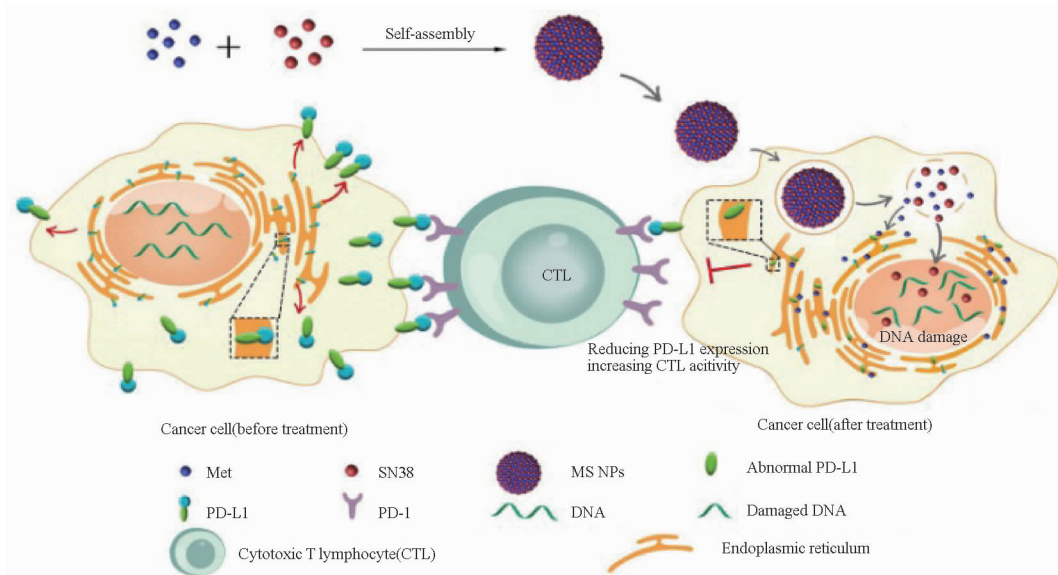


图6 自组装纳米药物降低PD-L1表达以增强化学免疫疗法的图示^[78]

Maravajjala等^[79]开发了一种用于有效治疗乳腺癌的多维联合化学-免疫治疗的模式,以纳米沉淀的方法将线性PLGA和多臂星形PLGA 2种不同的聚合物合成了2种不同的pH敏感纳米颗粒,通过纳米沉淀的方法,使用微流体技术

制备了负载紫杉醇(PTX)和免疫调节剂瑞喹莫特(RSQ)的S-PLGA-pH NPs或L-PLGA-pH NPs。其中,S-PLGA-pH NPs在复杂的乳腺癌球体模型(4T1乳腺癌细胞+RAW 264.7巨噬细胞)中显著改善了pH依赖性药物释放,并增加了细胞

渗透性,S-PLGA-pH NPs 处理后显示乳腺癌相关巨噬细胞的M2 表型向 M1 表型逆转,说明它具有强大的免疫激活。

目前,疫治疗是乳腺癌治疗中发展最迅速的治疗方法,研究人员应关注其对免疫系统的作用,以及攻击健康组织和器官的可能性,如果攻击重要器官,可能会造成致命的不良反应,所以应致力于临床前和临床研究来确保其对正常细胞的安全性,且不产生任何免疫相关并发症。

3 结论与展望

纳米载药系统为靶向抗癌的药物递送提供了一个有前景的平台。纳米颗粒系统合成的灵活性使得多种药物共递送成为一种治疗乳腺癌有前途的方法并取得了一定的成功。所有这些基于中药活性成分组合的纳米颗粒新策略对乳腺癌耐药有较好的解决作用。在乳腺癌治疗中,这种新策略使不同作用模式的抗乳腺癌药物能够以准确的方式共同递送,药物之间的协同作用以最大限度地提高了抗癌疗效,并克服耐药性的发展。尽管对于乳腺癌的治疗取得了一定进展,但仍有许多当前治疗模式带来的挑战亟待解决。如今,免疫疗法已成为乳腺癌治疗的一种有效手段。这一成功背后的主要驱动力是检查点抑制剂,CTLA-4 和 PD-L1 由于其在临床单独或联合治疗中具有检查点封锁的潜力而变得越来越重要。免疫疗法有多种联合治疗策略,但对正常细胞的毒副作用是临床应用这些联合治疗策略的限制因素,治疗成功的关键在于早期发现和选择合适的中药纳米制剂减小副作用。另一个挑战是保持中药活性成分纳米药物组合的可重复性和可制造性,以及评估中药纳米制剂的安全性及其与细胞的相互作用。以期未来实现对乳腺癌的安全绿色治疗。

REFERENCES

[1] CHOUDHURY H, PANDEY M, WEN L P, *et al.* Folic acid conjugated nanocarriers for efficient targetability and promising anticancer efficacy for treatment of breast cancer: a review of recent updates[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(42): 5365-5379.

[2] HATTORI M, IWATA H. Advances in treatment and care in metastatic breast cancer (MBC): are there MBC patients who are curable? [J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(3): 23.

[3] STEVENSON J C, FARMER R D T. HRT and breast cancer: a million women ride again[J]. *Climacteric*, 2020, 23(3): 226-228.

[4] CHEUNG K L. Treatment strategies and survival outcomes in breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 735. DOI: 10.3390/cancers12030735.

[5] HSU H C, TSAI S Y, WU S L, *et al.* Longitudinal perceptions of the side effects of chemotherapy in patients with gynecological cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(11): 3457-3464.

[6] CRAGG G M, GROTHAUS P G, NEWMAN D J. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents[J]. *Chem Rev*, 2009, 109(7): 3012-3043.

[7] ANWAR D M, EL-SAYED M, REDA A, *et al.* Recent advances in herbal combination nanomedicine for cancer: delivery technology and therapeutic outcomes[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(11): 1609-1625.

[8] GHOSH S, DUTTA S, SARKAR A, *et al.* Targeted delivery of curcumin in breast cancer cells via hyaluronic acid modified me-

soporous silica nanoparticle to enhance anticancer efficiency[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 197: 111404.

[9] KHAN J, ALEXANDER A, AJAZUDDIN, *et al.* Recent advances and future prospects of phyto-phospholipid complexation technique for improving pharmacokinetic profile of plant actives[J]. *J Controlled Release*, 2013, 168(1): 50-60.

[10] BONIFACIO B V, SILVA P B, RAMOS M A, *et al.* Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review [J]. *Int J Nanomed*, 2014, 9: 1-15.

[11] HU C M, ZHANG L. Nanoparticle-based combination therapy toward overcoming drug resistance in cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(8): 1104-1111.

[12] PANDAY R, POUDEL A J, LI X, *et al.* Amphiphilic core-shell nanoparticles; synthesis, biophysical properties, and applications [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 172: 68-81.

[13] ASHRAFIZADEH M, ZARRABI A, HUSHMANDI K, *et al.* Progress in natural compounds/siRNA co-delivery employing nanovehicles for cancer therapy[J]. *ACS Comb Sci*, 2020, 22(12): 669-700.

[14] ANSARI S H, ISLAM F, SAMEEM M. Influence of nanotechnology on herbal drugs; a review[J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2012, 3(3): 142-146.

[15] LARGE M, REICHERT S, HEHLGANS S, *et al.* A non-linear detection of phospho-histone H2AX in EA.hy926 endothelial cells following low-dose X-irradiation is modulated by reactive oxygen species[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 80.

[16] JAIN A K, THANKI K, JAIN S. Co-encapsulation of tamoxifen and quercetin in polymeric nanoparticles: implications on oral bioavailability, antitumor efficacy, and drug-induced toxicity [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(9): 3459-3474.

[17] KHAN H, MIRZAEI H R, AMIRI A, *et al.* Glyco-nanoparticles: new drug delivery systems in cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 69: 24-42.

[18] PATIL V, PATEL A. Biodegradable nanoparticles: a recent approach and applications[J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(16): 1722-1732.

[19] XIN L, ZHANG H T, YANG W F, *et al.* Evaluation of metasepemetrexed-loaded PEG-PLGA nanoparticles modified with anti-CD133-scFv for treatment of gastric carcinoma[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(1): BSR20171001.

[20] LIYSANAGE P Y, HETTIARACHCHI S D, ZHOU Y, *et al.* Nanoparticle-mediated targeted drug delivery for breast cancer treatment[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2): 419-433.

[21] HOSSEN S, HOSSAIN M K, BASHER M K, *et al.* Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: a review[J]. *J Adv Res*, 2019, 15: 1-18.

[22] MOGHADAM E R, ANG H L, ASNAF S E, *et al.* Broad-spectrum preclinical antitumor activity of chrysin: current trends and future perspectives[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10):1374.

[23] KEMP J A, SHIM M S, HEO C Y, *et al.* "Combo" nanomedicine: co-delivery of multi-modal therapeutics for efficient, targeted, and safe cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 98: 3-18.

[24] CE R, COUTO G K, PACHECO B Z, *et al.* Folic acid-doxorubicin polymeric nanocapsules: a promising formulation for the treatment of triple-negative breast cancer [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 165: 105943. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105943.

[25] JIANG K, LU Q, LI Q, *et al.* Astragaloside IV inhibits breast cancer cell invasion by suppressing Vav3 mediated Rac1/MAPK signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 195-202.

[26] YUE G, WANG C, LIU B, *et al.* Liposomes co-delivery system

- of doxorubicin and astragaloside IV co-modified by folate ligand and octa-arginine polypeptide for anti-breast cancer [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(20): 11573-11581.
- [27] QUE W C, HUANG Y F, LIN X Y, *et al.* Paclitaxel, 5-fluorouracil, and leucovorin combination chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(3): 302-307.
- [28] CHEN T, CHEN H, JIANG Y, *et al.* Co-delivery of 5-Fluorouracil and Paclitaxel in mitochondria-targeted KLA-modified liposomes to improve triple-negative breast cancer treatment [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(7):881.
- [29] MAHMOUDI R, HASSANDOKHT F, ARDAKANI M T, *et al.* Intercalation of curcumin into liposomal chemotherapeutic agent augments apoptosis in breast cancer cells [J]. *J Biomater Appl*, 2021, 35(8): 1005-1018.
- [30] LOGMAN J F S, HEEG B M S, BOTTEMAN M F, *et al.* Economic evaluation of zoledronic acid for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women with early-stage breast cancer receiving aromatase inhibitors in the UK [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(7): 1529-1536.
- [31] WANG Y, YUE W, LANG H, *et al.* Resuming sensitivity of tamoxifen-resistant breast cancer cells to tamoxifen by tetrandrine [J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20. DOI: 10.1177/1534735421996822.
- [32] GUNEY ESKILER G, CECENER G, DIKMEN G, *et al.* Solid lipid nanoparticles: reversal of tamoxifen resistance in breast cancer [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 120: 73-88.
- [33] SHI Q, LI Y, LI S, *et al.* LncRNA DILA1 inhibits cyclin D1 degradation and contributes to tamoxifen resistance in breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5513.
- [34] JANG M, CAI L, UDEANI G O, *et al.* Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes [J]. *Science*, 1997, 275(5297): 218-220.
- [35] AL-JUBORI A A, SULAIMAN G M, TAWFEEQ A T, *et al.* Layer-by-layer nanoparticles of tamoxifen and resveratrol for dual drug delivery system and potential triple-negative breast cancer treatment [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(7):1098.
- [36] SONG X, ZHANG M, DAI E, *et al.* Molecular targets of curcumin in breast cancer (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1): 23-29.
- [37] FATEMIZADEH M, TAFVIZI F, SHAMSI F, *et al.* Apoptosis induction, cell cycle arrest and anti-Cancer potential of tamoxifen-curcumin loaded niosomes against MCF-7 cancer cells [J]. *Iran J Pathol*, 2022, 17(2): 183-190.
- [38] SUN A Q, JU X L. Inhibitory effects of solidoside on MCF-7 breast cancer cells *in vivo* [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(11). DOI: 10.1177/0300060520968353.
- [39] YU X, SUN L, TAN L, *et al.* Preparation and characterization of PLGA-PEG-PLGA nanoparticles containing solidoside and tamoxifen for breast cancer therapy [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(3): 85. DOI: 10.1208/s12249-019-1523-8.
- [40] PEDDIE N, AGNEW S, CRAWFORD M, *et al.* The impact of medication side effects on adherence and persistence to hormone therapy in breast cancer survivors: a qualitative systematic review and thematic synthesis [J]. *Breast*, 2021, 58: 147-159.
- [41] MIRZA Z, KARIM S. Nanoparticles-based drug delivery and gene therapy for breast cancer: recent advancements and future challenges [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 69: 226-237.
- [42] ASHRAFIZADEH M, DELFI M, HASHEMI F, *et al.* Biomedical application of chitosan-based nanoscale delivery systems; potential usefulness in siRNA delivery for cancer therapy [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 260: 117809. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.117809.
- [43] NAGHIZADEH S, MANSOORI B, MOHAMMADI A, *et al.* Gene silencing strategies in cancer therapy: an update for drug resistance [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(34): 6282-6303.
- [44] JOSE A, LABALA S, NINAVE K M, *et al.* Effective skin cancer treatment by topical co-delivery of curcumin and STAT3 siRNA using cationic liposomes [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(1): 166-175.
- [45] HU B, ZHONG L, WENG Y, *et al.* Therapeutic siRNA: state of the art [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 101.
- [46] NASAB S H, AMANI A, EBRAHIMI H A, *et al.* Design and preparation of a new multi-targeted drug delivery system using multifunctional nanoparticles for co-delivery of siRNA and paclitaxel [J]. *J Pharm Anal*, 2021, 11(2): 163-173.
- [47] LUO K, GAO Y, YIN S, *et al.* Co-delivery of paclitaxel and STAT3 siRNA by a multifunctional nanocomplex for targeted treatment of metastatic breast cancer [J]. *Acta Biomater*, 2021, 134: 649-663.
- [48] SWAMI R, KUMAR Y, CHAUDHARI D, *et al.* pH sensitive liposomes assisted specific and improved breast cancer therapy using co-delivery of SIRT1 shRNA and Docetaxel [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 120: 111664. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111664.
- [49] YAP K M, SEKAR M, WU Y S, *et al.* Hesperidin and its aglycone hesperetin in breast cancer therapy: a review of recent developments and future prospects [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(12): 6730-6747.
- [50] GABER M, HANY M, MOKHTAR S, *et al.* Boronic-targeted albumin-shell oily-core nanocapsules for synergistic aromatase inhibitor/herbal breast cancer therapy [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 105: 110099. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110099.
- [51] KHARB R, HAIDER K, NEHA K, *et al.* Aromatase inhibitors: role in postmenopausal breast cancer [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2020, 353(8). DOI: 10.1002/ardp.202000081.
- [52] JAMSHIDIFAR E, ESHRATI YEGANEH F, SHAYAN M, *et al.* Super magnetic niosomal nanocarrier as a new approach for treatment of breast cancer: a case study on SK-BR-3 and MDA-MB-231 cell lines [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15).
- [53] HOUDAIHED L, EVANS J C, ALLEN C. Dual-targeted delivery of nanoparticles encapsulating paclitaxel and everolimus: a novel strategy to overcome breast cancer receptor heterogeneity [J]. *Pharm Res*, 2020, 37(3): 39. DOI: 10.1007/s11095-019-2684-6.
- [54] HEMAISWARYA S, DOBLE M. Potential synergism of natural products in the treatment of cancer [J]. *Phytother Res*, 2006, 20(4): 239-249.
- [55] ZHOU Z Y, YU X, LIU H, *et al.* Study progress of supramolecular drug delivery system loading traditional Chinese medicine/natural anti-tumor products [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2020, 45(7): 1611-1619.
- [56] DESHMUKH P K, MUTHA R E, SURANA S J. Electrostatic deposition assisted preparation, characterization and evaluation of chrysin liposomes for breast cancer treatment [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, 47(5): 809-819.
- [57] DONG J, CHEN Y, YANG W, *et al.* Antitumor and anti-angiogenic effects of artemisinin on breast tumor xenografts in nude mice [J]. *Res Vet Sci*, 2020, 129: 66-69.
- [58] KHOSHRAVAN L, DADASHPOUR M, HASHEMI M, *et al.* Design and development of nanostructured co-delivery of artemisinin and chrysin for targeting hTERT gene expression in breast cancer cell line: possible clinical application in cancer treatment [J]. *Asian Pac*

- J Cancer Prev*, 2022, 23(3): 919-927.
- [59] ASKAR MOSTAFA A, EL SHAWI OMAMA E, ABOU ZAID OMA YMA A R, *et al.* Breast cancer suppression by curcumin naringenin magnetic nanoparticles: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Tumour Biol*, 2021, 43(1): 225-247.
- [60] QUIJIA C R, CHORILLI M. Piperine for treating breast cancer: a review of molecular mechanisms, combination with anticancer drugs, and nanosystems[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 147-163.
- [61] ABOLHASSANI H, SAFAVI M S, HANDALI S, *et al.* Synergistic effect of self-Assembled curcumin and piperine co-loaded human serum albumin nanoparticles on suppressing cancer cells [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(10): 1647-1655.
- [62] AGHEBATI-MALEKI A, DOLATI S, AHMADI M, *et al.* Nanoparticles and cancer therapy: Perspectives for application of nanoparticles in the treatment of cancers[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 1962-1972.
- [63] PALANISAMY S, WANG Y M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticulate system: synthesis, targeting, drug delivery and therapy in cancer[J]. *Dalton Trans*, 2019, 48(26): 9490-9515.
- [64] ISSELS R D. Hyperthermia adds to chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(17): 2546-2554.
- [65] ELHASANY K A, KHATTAB S N, BEKHIT A A, *et al.* Combination of magnetic targeting with synergistic inhibition of NF-kappaB and glutathione via micellar drug nanomedicine enhances its anti-tumor efficacy[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 155: 162-176.
- [66] SHANMUGAM V, SELVAKUMAR S, YEH C S. Near-infrared light-responsive nanomaterials in cancer therapeutics[J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(17): 6254-6287.
- [67] KUMAR A V P, DUBEY S K, TIWARI S, *et al.* Recent advances in nanoparticles mediated photothermal therapy induced tumor regression[J]. *Int J Pharm*, 2021, 606: 120848.
- [68] CHIU C F, FU R H, HSU S H, *et al.* Delivery capacity and anticancer ability of the berberine-loaded gold nanoparticles to promote the apoptosis effect in breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21). DOI: 10.3390/cancers13215317.
- [69] SULAIMAN G M, WAHEEB H M, JABIR M S, *et al.* Hesperidin loaded on gold nanoparticles as a drug delivery system for a successful biocompatible, anti-cancer, anti-inflammatory and phagocytosis inducer model[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9362. DOI: 10.1038/s41598-020-66419-6.
- [70] LI Z, ZHANG Y, FENGN. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(3): 219-237.
- [71] ALI O M, BEKHIT A A, KHATTAB S N, *et al.* Synthesis of lactoferrin mesoporous silica nanoparticles for pemetrexed/ellagic acid synergistic breast cancer therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 188: 110824. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.110824.
- [72] ABDELMONEEM M A, ABD ELWAKIL M M, KHATTAB S N, *et al.* Lactoferrin-dual drug nanoconjugate: synergistic anti-tumor efficacy of docetaxel and the NF-kappaB inhibitor celastrol[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118: 111422. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111422.
- [73] JAHANGIR M A, GILANI S J, MUHEEM A, *et al.* Quantum dots: next generation of smart nano-systems[J]. *Pharm Nanotechnol*, 2019, 7(3): 234-245.
- [74] GHANBARI N, SALEHI Z, KHODADADI A A, *et al.* Glucosamine-conjugated graphene quantum dots as versatile and pH-sensitive nanocarriers for enhanced delivery of curcumin targeting to breast cancer[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 121: 111809. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111809.
- [75] ZAJDEL A, WILCZOK A, JELONEK K, *et al.* Cytotoxic effect of paclitaxel and lapatinib co-delivered in polylactide-co-poly(ethylene glycol) micelles on HER₂-negative breast cancer cells [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(4):169.
- [76] HELMY K Y, PATEL S A, NAHAS G R, *et al.* Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise[J]. *Ther Deliv*, 2013, 4(10): 1307-1320.
- [77] FINN O J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl.8):6-9.
- [78] CAI S, CHEN Z, WANG Y, *et al.* Reducing PD-L1 expression with a self-assembled nanodrug: an alternative to PD-L1 antibody for enhanced chemo-immunotherapy[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1970-1981.
- [79] MARAVAJJALA K S, SWETHA K L, ROY A. pH-responsive nanoparticles for multidimensional combined chemo-Immunotherapy of cancer[J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(8): 2353-2368. (收稿日期:2023-02-28)