纳米递送系统在乳腺癌治疗中的研究进展

李国庆*，焦　萍，王瑞芳，张杜娟#（济南市妇幼保健院药剂科，济南　250002）

中图分类号　R944　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）01-0122-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.01.24

摘　要　乳腺癌是当下严重威胁女性健康的一种恶性肿瘤，手术治疗虽然最直接有效，但是受诸多因素限制，需辅助以其他的治疗方式。这些辅助治疗方式除常规放疗外，还有化疗、基因治疗、光疗等，但是化疗、基因治疗、光疗等使用的治疗剂往往存在水溶性、稳定性、靶向性差等缺点。随着纳米技术的出现，越来越多的学者构建并研究了治疗乳腺癌的纳米递送系统，如基于肿瘤微环境设计的响应系统、温敏响应性系统、基于肿瘤细胞膜表面特有蛋白的纳米递送系统等。笔者对此进行总结发现，这些纳米递送系统不仅提高了治疗剂的水溶性、稳定性，还能采用靶向手段等方式将其精准地递送到乳腺肿瘤部位，在提高疗效的同时降低毒副作用，可为乳腺癌的治疗药物开发和临床应用提供参考。

关键词　纳米递送体系；乳腺癌；化疗；基因治疗；光疗

Research progress of nano delivery system in breast cancer treatment

LI Guoqing，JIAO Ping，WANG Ruifang，ZHANG Dujuan（Dept. of Pharmacy，Jinan Maternity and Child Care Hospital，Jinan 250002，China）

ABSTRACT　Breast cancer is a malignant tumor that seriously threatens women's health at present. Although surgical treatment is the most direct and effective，it is limited by many factors and needs to be assisted by other treatments. In addition to conventional radiotherapy，these adjuvant therapies also include chemotherapy，gene therapy，phototherapy and so on. However，the therapeutic agents used in these treatment methods have some limitations，such as poor water-solubility，instability and targeting. With the development of nano-technology，more and more researchers construct and study nano delivery system for breast tumor treatment，such as response system designed based on tumor microenvironment，temperature sensitive response system，nano delivery system based on specific proteins of tumor cell membrane，etc. The author summarizes the nano delivery system，and finds that these nano delivery systems can not only improve the water-solubility and stability of the therapeutic agents，but also accurately deliver them to the breast tumor site by targeted means，improve the efficacy and reduce toxic side effects，which provides new ideas for the treatment of breast cancer in the future.

KEYWORDS　nano delivery system；breast cancer；chemotherapy；gene therapy；phototherapy

乳腺癌是女性最常见的一种恶性肿瘤，具有极高的发病率和病死率。目前，除了手术、放疗等手段外，常用的治疗方式还有化疗、基因治疗、光疗等。手术虽然是最直接有效的治疗手段，但是其开展条件受到患者的健康状态、病情进展等诸多方面的影响，并且对患者的身体损耗较大；即使手术，也需要辅助以其他的治疗方式进行后续治疗，如放疗、化疗、基因治疗、光疗等。但是化疗、基因治疗、光疗等的治疗剂往往存在着水溶性、稳定性、靶向性差等缺点。因此，如何提高化疗、基因治疗、光疗等的治疗效果成为当下研究的重点。

纳米递送系统是将药物等通过物理或化学手段包载到具有良好分散性的水溶液中，使之形成纳米体系，这一技术手段提高了疏水性药物的水溶性和稳定性，同时也降低了药物的毒副作用。由此可见，纳米递送系统在化疗药物中的应用可能具有极大的优势，也为其他治疗手段提供了思路和可能。基于此，本文综述了用于乳腺癌治疗的纳米递送系统的相关研究进展，以期为乳腺癌的治疗药物开发和临床应用提供参考。

* **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：药物制剂。电话：0531-89029776。E-mail：liguoqing-1001@163.com

通信作者　主管药师，硕士。研究方向：药物制剂。电话：0531-89029776。E-mail：447800440@qq.com

1　用于药物治疗的纳米递送系统

相对其他治疗方法来说，药物治疗具有较高的顺应性，是目前治疗乳腺癌的重要手段之一，但是化疗药物的不良反应及耐药性严重影响了药物的治疗效果。如何提高化疗药物的靶向性、减少其耐药性，是目前亟须解决的问题。因此，利用纳米技术解决这些问题成为了当下制剂研发的热点。目前研究者们基于肿瘤微环境[如低pH值、高谷胱甘肽（glutathione，GSH）和活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平等]、肿瘤细胞膜表面特有蛋白、内源性生物膜等，对纳米载药系统进行了设计，以期使药物在精准到达肿瘤部位后快速释放，从而发挥杀伤肿瘤细胞、保护正常组织免受损伤的作用。

1.1 基于肿瘤微环境设计的响应系统

1.1.1 pH敏感响应性系统 基于肿瘤组织低pH值的特性，Zhong等[1]利用具有电负性的钝顶螺旋藻通过静电作用包载了具有正电荷的阿霉素（doxorubicin，DOX），该载药系统到达弱酸性的肿瘤组织后即可解离，释放DOX，从而发挥抗乳腺癌的目的。Wang等[2]同样利用静电作用将紫杉醇（paclitaxel，PTX）吸附在金纳米点（gold nanodots，AuNDs）上，再以聚赖氨酸（poly-L-lysine，PLL）为外壳进行包覆，制备了AuNDs-PTX-PLL载药系统。该纳米递送系统具有较好的pH响应性，可以在正常组织中保持稳定，在肿瘤的弱酸性环境中靶向释放，减少了对正常组织的损伤和毒副作用，实现了智能响应给药。Guo等[3]利用前药策略制备了具有双pH响应性的纳米递送系统：先将聚赖氨酸的－NH_2－用二甲基马来酸酐进行修饰，并通过化学键接合DOX，最后再通过物理方式包载拉帕替尼。该纳米递送系统在正常生理环境下显负电性，当其通过高通透性和滞留（enhanced permeability and retention，EPR）效应到达弱酸性的肿瘤组织后，释放DOX和拉帕替尼，从而发挥两药协同抑制乳腺癌细胞生长的目的。Singh等[4]用PTX与氧化铜（CuO）纳米粒偶联，并用聚3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯（PHBV）包覆，随后用聚乙二醇（polyethyleneglycol，PEG）的－NH_2－和叶酸（folic acid，FA）进行修饰，制得具有pH敏感性的CuO-PTX@PHBV-PEG-FA纳米递送系统。该系统具有良好的稳定性、安全性、生物相容性和可分散性，对乳腺癌MCF-7细胞有细胞毒性，可产生ROS导致乳腺癌细胞发生氧化应激损伤，从而发挥抑制乳腺癌细胞生长的作用。由此可见，利用肿瘤组织低pH值的特性来实现靶向给药在抗肿瘤药物研发中具有重要意义。

1.1.2 GSH和ROS响应性系统 利用肿瘤微环境特有的GSH和ROS过表达的特性，设计GSH和ROS响应性系统也是抗肿瘤药物研究的热点。比如，Ma等[5]先将PEG和伏立诺他通过具有GSH响应性的二硫键连接，再进一步包载他莫昔芬。该递送系统所包载的伏立诺他和他莫昔芬，可通过不同的作用机制，协同抑制乳腺癌细胞的增殖，从而抑制乳腺癌的恶化。Dong等[6]也利用相似的方法，将PEG和PTX通过对硼酸酯苄基进行连接，制备了具有ROS响应性的PTX前药系统。该系统极大地提高了PTX的载药量，体外释放实验也证实该系统具有良好的ROS响应性。Tang等[7]将DOX、甘草次酸（glycyrrhetinic acid，GA）和单甲氧基聚乙二醇聚己内酯（monomethoxy polyethylene glycol polycaprolactone，MPEG-PCL）用纳米沉降法制得M-DOX-GA纳米载药系统。该系统在提高DOX、GA的水不溶性和低生物利用度的同时，还可以在高GSH水平的条件下将两者释放到乳腺癌细胞中，延长其在体内的半衰期，从而减少其对正常组织的毒副作用。另外，有研究者将PTX和槲皮素利用超声法制备了具有pH/GSH双响应性的纳米系统。该纳米递送系统可抑制P糖蛋白对PTX的外排作用，从而有效增强PTX在特定区域的抗肿瘤作用，提高了对PTX耐药的乳腺癌患者的治疗效果[8]。由此可知，利用肿瘤组织特有的GSH和ROS过表达特性来设计的纳米递送系统已逐渐成为了抗肿瘤药物研发的新方向。

1.2 温敏响应性系统

不同于上述利用肿瘤组织特有的病理特性，有研究者拟通过构建温敏性药物递送系统，实现药物的局部释放和治疗肿瘤的作用。比如，Zhang等[9]将免疫调节剂雷西莫特包载于含有硫酸亚铁（$FeSO_4$）的温敏脂质体中，注射给乳腺癌模型小鼠，经高温（42 ℃）干预后，雷西莫特能有效释放于肿瘤组织中；进一步与αPD-1联用，能有效抑制肿瘤生长并延长乳腺癌模型小鼠的生存期。Li等[10]将姜黄素包载于脂质体中，然后外层包裹上壳聚糖凝胶，形成一种递送系统。该递送系统在室温条件下为液体流动状，但是在37 ℃环境中可快速凝结成胶状。小鼠体内乳腺癌复发实验表明，该纳米递送系统能抑制肿瘤切除后乳腺癌的复发。该递送系统有望应用于手术切除的乳腺癌患者，当手术切除乳腺肿瘤后，在手术部位局部给予该载药系统，可利用其缓释作用达到抑制乳腺癌复发的作用。另外，该载药系统还可避免药物在其他组织部位的蓄积，从而起到降低毒副作用的效果。

1.3 基于肿瘤细胞膜表面特有蛋白的纳米递送系统

由磷脂等分子构成的纳米递送系统，由于具有与生物膜相似的结构，因此可通过相融作用促进药物进入乳腺癌细胞中[11]。除此之外，很多文献报道利用肿瘤细胞膜表面特有的蛋白，根据受体-配体相互作用制备了具有主动靶向作用的纳米递送系统，进而增加乳腺癌细胞对药物的摄取。例如，Landgraf等[12]用亲骨转移乳腺癌细胞表面过表达的表皮生长因子受体构建的喜树碱纳米递送系统，能通过硅纳米颗粒靶向递送喜树碱，从而减少乳腺癌转移。Yadav等[13]用大部分乳腺癌细胞都会过表达的整合素αvβ3，制备了环状RGD修饰的雷洛昔芬壳聚糖纳米粒。该纳米递送系统可选择性地抑制乳腺癌组织的血管生成与肿瘤生长，减少对正常组织的毒副作用。另外，还有研究者分别基于透明质酸和聚肽制备了靶向CD44[14－16]和靶向人表皮生长因子受体2[17]的纳米递送系统，这些纳米递送系统均可靶向乳腺癌细胞，从而发挥抗乳腺癌作用。由此可见，通过靶向修饰纳米递送系统提高乳腺癌细胞对药物的主动摄取作用，也逐渐成为抗肿瘤药物研发的新方向。

1.4 基于生物膜的纳米递送系统

随着生物技术的发展，内源性生物膜越来越受到研究者的重视。这些生物膜除了具有普通纳米递送系统的优势外，还具有良好的靶向性、相容性，同时能实现免

疫系统的逃逸，避免被巨噬细胞等清除，因而能提高药物在肿瘤部位的蓄积并被肿瘤细胞摄取。由于巨噬细胞有炎症趋向性，有研究者利用巨噬细胞包覆载有PTX和白藜芦醇的脂质体，通过逃避体内巨噬细胞的吞噬作用和巨噬细胞的肿瘤靶向性能，实现PTX和白藜芦醇在乳腺癌组织的蓄积，并进一步利用纳米递送系统与肿瘤细胞膜的相容性，促进药物进入乳腺癌细胞[18]。Gong等[19]将巨噬细胞膜和4T1乳腺癌细胞膜融合，然后制备了可递送PTX的纳米递送系统。结果发现，该递送系统可有效抑制乳腺癌细胞的增殖，并降低其肺转移。另一种免疫细胞——自然杀伤细胞也被证实具有肿瘤靶向性，并被用于奥沙利铂和1-甲基-D-色氨酸的联合递送，同时自然杀伤细胞能促进M1巨噬细胞极化，诱导免疫应答，提高奥沙利铂和1-甲基-D-色氨酸的抗乳腺癌效果[20]。血小板是一种具有极低免疫原性并能通过其表面的CD44实现特异性靶向的细胞，其结构简单、无细胞核、数量巨大且在体内存在时间长，所以也被用于递送PTX，抑制乳腺癌术后复发[21]。红细胞膜是一种具有良好生物相容性的天然长循环载体。有研究者将红细胞膜“伪装”在二硫化钼纳米片上，给药物构建了天然的保护屏障，从而提高了该纳米片在血液中的生物相容性和保留时间，达到长循环的效果，以DOX为模型药，载药量可达98.98%[22]。另外，二硫化钼具有光热转换性能，使得该系统同时具备了药物治疗和光疗的双重作用，相信这种多功能纳米递送系统将会为乳腺癌的治疗翻开新的篇章。

外泌体是有机体分泌的一种纳米结构，其结构同脂质体类似，具有水核和脂层，水核中具有RNA、蛋白质等多种活性物质，脂层同细胞膜相似。不同来源的外泌体有不同的生理作用，如红细胞来源的外泌体在体内具有极长的半衰期，巨噬细胞来源的外泌体具有免疫应答作用和肿瘤靶向作用，肿瘤细胞来源的外泌体具有潜在的肿瘤诱发作用和极高的肿瘤靶向性等[23]。因此，研究者利用外泌体的不同特性制备了具有不同作用的纳米递送系统。例如，有研究者分别利用巨噬细胞[23]和4T1肿瘤细胞[24]来源的外泌体构建了DOX载药系统，用于治疗乳腺癌。这些纳米递送系统均具有较强的肿瘤靶向性，不仅可以增加药物在肿瘤部位的蓄积并被肿瘤细胞主动摄取，还可抑制乳腺癌复发和转移。

2　用于基因治疗的纳米递送系统

基因治疗是指通过导入外源性基因，调节机体内异常基因表达而达到治疗疾病目的的一种治疗方法。基因治疗是目前治疗乳腺癌的新兴手段，包括多种方式，其中基于小干扰RNA（small interfering RNAs，siRNA）的治疗方式相对成熟。但是siRNA的聚核苷酸结构极不稳定，易被体内的核酸酶降解，且难以跨过生物膜，严重影响了基因治疗的效果。如何将siRNA高效和安全地递送到所需组织，提高其治疗效果，一直是制剂研发人员不断努力的方向。而纳米递送系统的日渐成熟，为siRNA的递送提供了更多可能性。

2.1　基于阳离子聚合物的纳米递送系统

用于递送siRNA的载体主要为阳离子聚合物，如最常用的聚乙烯亚胺（polyethyleneimine，PEI）和聚酰胺-胺（polyamidoamine，PMAMA）。Zhao等[25]利用PEI与PEG合成了阳离子PEG-PEI，并将其与靶向血管内皮生长因子的siRNA通过静电作用相结合，用于乳腺癌的治疗。结果发现，该纳米递送系统可有效避免siRNA被血清降解破坏，并可显著下调乳腺癌细胞中血管内皮生长因子的表达，从而发挥抗乳腺癌作用。有研究者将DOX包载到硅纳米结构中，并通过静电作用将siRNA吸附到硅纳米结构中，然后通过协同作用和逆转多药耐药作用发挥更显著的抗乳腺癌作用[26—27]。Jin等[28]则将PTX和靶向血管内皮生长因子的siRNA联用，产生了更显著的抗乳腺癌作用。PMAMA用于递送siRNA的策略与PEI相似。例如，Liu等[29]制备合成了苯基硼酸（phenylboronic acid，PBA）修饰的PMAMA，然后将其与儿茶酚修饰的PEG通过硼酸酯键连接得到PAMAM-PBA-PEG。该纳米递送系统可递送保罗样激酶1siRNA，从而促进乳腺癌细胞MDA-MB-231的凋亡。Li等[30]将烷基链C14连接到聚酰胺-胺上得到两亲性的C14-聚酰胺-胺，然后将其与硝基咪唑修饰的聚肽联合用于递送靶向细胞分裂周期蛋白20的siRNA。当该系统递送siRNA到达低氧的肿瘤环境中时，疏水性的硝基咪唑转变为亲水性的氨基咪唑，导致体系裂解暴露出siRNA，发挥逆转肿瘤低氧环境的功能，抑制肿瘤生长，从而起到治疗乳腺癌的作用。

2.2　基于天然聚合物的纳米递送系统

除了合成的阳离子聚合物，其他天然来源的聚合物由于具有良好的生物相容性，且易被人体吸收，同样被用于siRNA的递送，如糖类、氨基酸、核苷酸及生物膜等。壳聚糖是一种价廉易得且具有生理活性的多糖，其含有大量的氨基故显正电性，同时还含有大量可被修饰的羟基，因此被广泛用于纳米递送系统，尤其是siRNA的递送[31]。氨基酸中的精氨酸、赖氨酸、组氨酸为碱性氨基酸，带有正电荷，常被用于制备穿膜肽、靶头等，可提高纳米递送系统与负电性细胞膜的相互作用，因此也常用于siRNA的递送[32]。Li等[33]利用各种氨基酸制备合成了用于提高靶向性和穿透性的穿膜肽和用于递送PD-L1 siRNA的聚组氨酸，并将两者与胆固醇连接得到两亲性的脂质聚肽。该两亲性的脂质聚肽可以提高免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用，从而发挥治疗乳腺癌的作用。核苷酸与siRNA具有良好的生物相容性，也被用于siRNA的递送，比如pRNA-3WJ（three-way junction of the bacteriophage phi29 derived packaging RNA）结构的

核苷酸[34—35]。Zhang等[35]利用3WJ实现了X-盒结合蛋白1（X-box-binding protein 1，XBP1）siRNA的递送，同时分别加入适配体表皮生长因子受体和人表皮生长因子受体2起到靶向乳腺癌细胞的作用。如前所述，外泌体是一种生物相容性良好且具有靶向作用的生物膜，尤其是肿瘤细胞来源的外泌体，但是其具有潜在的致癌性，所以有研究者将乳腺癌细胞来源的外泌体中的内容物除掉，得到了外泌体膜，然后用其包覆阳离子化的牛血清白蛋白纳米粒和S100A4 siRNA的复合物[36]。结果发现，外泌体膜的包覆作用大大提高了siRNA在肺部的蓄积，从而增强了乳腺癌术后肺部转移的治疗效果。

综上所述，纳米递送系统可以很好地解决siRNA稳定性差、易在体内灭活以及靶向性差的缺点，从而极大地提高了siRNA的治疗效果。因此，用于基因治疗的纳米递送系统在未来肿瘤领域，特别是易复发或耐药的乳腺癌的治疗中具有巨大潜力。

3　用于光疗的纳米递送系统

光疗是一种新兴的肿瘤治疗方式，根据作用机制，光疗法可分为光热疗法和光动力疗法。前者主要是指具有光热转化性能的材料在光照条件下将光能转化成热能，导致作用部位温度升高，通过破坏蛋白质和细胞膜杀伤细胞，从而发挥抗肿瘤作用；后者指光敏剂在光照条件下，将作用部位的O_2转化成具有杀伤作用的ROS，从而达到治疗肿瘤的作用。应用于乳腺癌治疗的方法主要是可见-红外光疗法，该方法的光源穿透能力较强，更易到达肿瘤部位。由于光热/光敏剂存在水溶性和靶向性差的问题，如何将其递送至肿瘤部位，成为了目前研究的热点。

3.1　基于光热疗法的纳米递送系统

金是良好的光热剂，常用于光热疗法。例如，Ha等[37]制备了表面粗糙的金三角形纳米棱，并用穿膜肽修饰，提高了乳腺癌细胞对该系统的摄取。为了进一步提高金在乳腺癌部位的治疗作用，金常与化疗药物联用以制备多功能纳米递送系统。例如，有研究者将金与多西他赛联用，并在该系统中加入四氧化三铁（Fe_3O_4）纳米粒，以发挥磁靶向作用，从而将金和多西他赛靶向于乳腺癌部位，并同时降低多西他赛对其他组织的损伤[38]。除了金以外，有报道采用了相容性更好且更价廉易得的碳纳米管作为光热疗法的光热剂[39—40]。Li等[39]将碳纳米管与DOX联用，并在该系统中加入了具有靶向作用的血小板膜，提高了碳纳米管和DOX在乳腺癌部位的蓄积，达到了更好的抗肿瘤效果。同样，有研究者将MCF-7乳腺癌细胞膜加入到碳纳米管与DOX的递送系统中，能靶向乳腺癌部位，提高抗肿瘤作用[40]。其他光热剂还包括硼二吡咯[41]、新吲哚菁绿[42]、酞菁锌[43]等有机染料，这些化合物也显示了良好的光热转化性能。除了上述光热剂与化学药联用发挥协同抗肿瘤作用外，Qiao等[43]还在具有光疗和化疗双重作用的纳米递送系统中加入了槲皮素前药，通过抑制MCF-7乳腺癌细胞中P糖蛋白对DOX的外排作用，逆转MCF-7细胞的耐药性，从而提高DOX的抗肿瘤活性。由此可见，在治疗乳腺癌的光热疗法中，为了更好地发挥抗肿瘤效果，研究者一般都是用纳米递送系统同时递送光热剂和化疗药物，使其具有光疗和化疗的双重作用，达到了更好的抗乳腺癌作用。

3.2　基于光动力疗法的纳米递送系统

光敏剂主要包括卟啉类、叶绿素类、酞菁类等。最常用的卟啉类光敏剂主要是二氢卟吩e6，其在660 nm光照条件下可产生大量ROS，从而导致肿瘤细胞死亡。但是有限的组织穿透能力限制了二氢卟吩e6的作用效果。为了将其有效递送到肿瘤组织中，Liu等[44]采用巨噬细胞膜递送二氢卟吩e6，同时加入PTX以产生协同作用，进而对乳腺癌细胞发挥更好的抑制作用。有研究者用二氢卟吩e6、雷帕霉素和聚多巴胺构建了一个纳米递送系统，该系统可有效聚集至肿瘤组织，完成肿瘤消融，同时可抑制乳腺癌的转移[45]。另一种卟啉类光敏剂原卟啉Ⅸ也被用于DOX的联合递送，研究者将两药分别包载于脂质体的脂层和水核中，从而形成具有光疗和化疗双重作用的纳米递送系统[46]。该纳米递送系统可通过破坏乳腺癌MCF-7耐药细胞中P糖蛋白的活性，提高对DOX耐药乳腺癌的治疗效果。

吲哚菁绿是一种特别的光敏剂，其既能产生光动力作用又能产生光热作用，因而在光疗中得到了广泛的应用并已被美国FDA批准上市。Hu等[47]将吲哚菁绿与化药7-乙基-10-羟基喜树碱（SN38）通过π-π和疏水作用力结合，制备了无载体的纳米递送系统。该纳米递送系统避免了因载体材料的使用而导致的毒副作用，吲哚菁绿的加入提高了SN38的水溶性，同时SN38的加入反过来抑制了吲哚菁绿的聚集猝灭，两者优势互补产生了良好的乳腺癌治疗作用。Yi等[48]将吲哚菁绿与具有ROS响应性的DOX前药结合，制备了同时具有光疗和ROS响应性的多功能纳米递送系统。该递送系统在近红外光的激发下，不仅能将光能转化为热能，而且还能产生大量ROS，激活DOX前药，实现了光热、光动力和化疗的协同作用，极大地提高了乳腺癌的治疗效果，并降低了DOX的毒副作用。IR825是一种七甲基菁有机小分子染料光敏剂，与吲哚菁绿相比，IR825的近红外转换系数更高。Wang等[49]将PTX和光敏剂IR825包封于转录反式激活因子（TAT）肽介导的杂化胶束中，形成了PTX/IR825-TAT杂化胶束递送系统。该递送系统在生理状态下较为稳定，在酸性和近红外激光照射下可快速释放PTX，达到了化疗和光疗协同的抗乳腺癌作用，且无明显副作用。除了上述光敏剂外，叶绿素类光敏剂焦脱镁叶绿酸α己醚[50]和酞菁类光敏剂酞菁衍生物[51]也可与其

他药物联用产生协同抗肿瘤效果。随着研究的不断深入，越来越多的光敏剂被用于构建纳米递送系统。这些纳米递送系统不仅可以递送光敏剂，还可以同时递送化疗药物，使其具有光疗和化疗的双重作用，极大地提高了乳腺癌的治疗效果。相信在未来的研究中，具有多重作用的多功能纳米递送系统将会成为抗肿瘤药物研发的新方向。

4 结语

乳腺癌的治疗除了上述用于药物治疗、基因治疗及光疗的纳米递送系统外，还有其他治疗方法，如磁热治疗、声动力疗法以及放疗等的纳米递送系统也有很多文献报道。每种治疗方法各有优势，通过这些纳米系统的递送，都能使各种治疗剂高效准确地蓄积于肿瘤部位，显著提高乳腺癌的治疗效果，同时降低毒副作用。目前，这些纳米递送系统的药理作用在细胞和动物水平得到了证实，但是真正被应用到临床上的却很少。在未来的研究中，应加快纳米递送系统在临床上的研究，以期为乳腺癌的治疗提供新方法。

参考文献

[1] ZHONG D, ZHANG D, XIE T, et al. Biodegradable microalgae-based carriers for targeted delivery and imaging-guided therapy toward lung metastasis of breast cancer[J]. Small, 2020, 16(20): e2000819.

[2] WANG Z, ZHAO Y, YANG Z, et al. Construction of intelligent responsive drug delivery system and multi-mode imaging based on gold nanodots[J]. Macromol Rapid Commun, 2022, 43(10): e2200034.

[3] GUO Z, SUI J, MA M, et al. pH-responsive charge switchable PEGylated ε-poly-l-lysine polymeric nanoparticles-assisted combination therapy for improving breast cancer treatment[J]. J Control Release, 2020, 326: 350-364.

[4] SINGH S, GHOSH C, ROY P, et al. Biosynthesis of folic acid appended PHBV modified copper oxide nanorods for pH sensitive drug release in targeted breast cancer therapy [J]. Int J Pharm, 2022, 622: 121831.

[5] MA W, SUN J, XU J, et al. Sensitizing triple negative breast cancer to tamoxifen chemotherapy via a redox-responsive vorinostat-containing polymeric prodrug nanocarrier[J]. Theranostics, 2020, 10(6): 2463-2478.

[6] DONG C, ZHOU Q, XIANG J, et al. Self-assembly of oxidation-responsive polyethylene glycol-paclitaxel prodrug for cancer chemotherapy[J]. J Control Release, 2020, 321: 529-539.

[7] TANG M X, YANG M J, HE K Y, et al. Glycyrrhetinic acid remodels the tumor microenvironment and synergizes with doxorubicin for breast cancer treatment in a murine model[J]. Nanotechnology, 2021, 32(18): 185702.

[8] GUO Y, LIU S, LUO F, et al. A nanosized codelivery system based on intracellular stimuli-triggered dual-drug release for multilevel chemotherapy amplification in drug-resistant breast cancer[J]. Pharmaceutics, 2022, 14 (2): 422.

[9] ZHANG H, TANG W L, KHEIROLOMOOM A, et al. Development of thermosensitive resiquimod-loaded liposomes for enhanced cancer immunotherapy[J]. J Control Release, 2021, 330: 1080-1094.

[10] LI R, LIN Z, ZHANG Q, et al. Injectable and *in situ*-formable thiolated chitosan-coated liposomal hydrogels as curcumin carriers for prevention of *in vivo* breast cancer recurrence[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(15): 17936-17948.

[11] TANG Z, LUO C, JUN Y, et al. Nanovector assembled from natural egg yolk lipids for tumor-targeted delivery of therapeutics[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(7): 7984-7994.

[12] LANDGRAF M, LAHR C A, KAUR I, et al. Targeted camptothecin delivery via silicon nanoparticles reduces breast cancer metastasis[J]. Biomaterials, 2020, 240: 119791.

[13] YADAV A S, RADHARANI N N V, GORAIN M, et al. RGD functionalized chitosan nanoparticle mediated targeted delivery of raloxifene selectively suppresses angiogenesis and tumor growth in breast cancer[J]. Nanoscale, 2020, 12(19): 10664-10684.

[14] BHATTACHARYA S, GHOSH A, MAITI S, et al. Delivery of thymoquinone through hyaluronic acid-decorated mixed pluronic® nanoparticles to attenuate angiogenesis and metastasis of triple-negative breast cancer[J]. J Control Release, 2020, 322: 357-374.

[15] YIN S, GAO Y, ZHANG Y, et al. Reduction/oxidation-responsive hierarchical nanoparticles with self-driven degradability for enhanced tumor penetration and precise chemotherapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12 (16): 18273-18291.

[16] SHI J, REN Y, MA J, et al. Novel CD44-targeting and pH/redox-dual-stimuli-responsive core-shell nanoparticles loading triptolide combats breast cancer growth and lung metastasis[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 188.

[17] KIM B, SHIN J, WU J, et al. Engineering peptide-targeted liposomal nanoparticles optimized for improved selectivity for HER2-positive breast cancer cells to achieve enhanced *in vivo* efficacy[J]. J Control Release, 2020, 322: 530-541.

[18] QIU Y, RENK, ZHAOW, et al. A "dual-guide" bioinspired drug delivery strategy of a macrophage-based carrier against postoperative triple-negative breast cancer recurrence[J]. J Control Release, 2021, 329: 191-204.

[19] GONG C, YU X, YOU B, et al. Macrophage-cancer hybrid membrane-coated nanoparticles for targeting lung metastasis in breast cancer therapy[J]. J Nanobiotechnology,

2020,18(1):92.
[20] DU W, CHEN C, SUN P, et al. Eliciting an immune hot tumor niche with biomimetic drug-based multi-functional nanohybrids augments immune checkpoint blockade-based breast cancer therapy[J]. Nanoscale, 2020, 12(5): 3317-3329.
[21] MEI D, GONG L, ZOU Y, et al. Platelet membrane-cloaked paclitaxel-nanocrystals augment postoperative chemotherapeutical efficacy[J]. J Control Release, 2020, 324:341-353.
[22] LI J Q, ZHAO R X, YANG F M, et al. An erythrocyte membrane-camouflaged biomimetic nanoplatform for enhanced chemo-photothermal therapy of breast cancer[J]. J Mater Chem B, 2022, 10(12):2047-2056.
[23] LI S, WU Y, DING F, et al. Engineering macrophage-derived exosomes for targeted chemotherapy of triple-negative breast cancer[J]. Nanoscale, 2020, 12(19): 10854-10862.
[24] HU M, ZHANG J, KONG L, et al. Immunogenic hybrid nanovesicles of liposomes and tumor-derived nanovesicles for cancer immunochemotherapy[J]. ACS Nano, 2021, 15(2):3123-3138.
[25] ZHAO Z, LI Y, SHUKLA R, et al. Development of a biocompatible copolymer nano complex to deliver VEGF siRNA for triple negative breast cancer[J]. Theranostics, 2019, 9(15):4508-4524.
[26] JUNEJA R, VADAREVU H, HALMAN J, et al. Combination of nucleic acid and mesoporous silica nanoparticles: optimization and therapeutic performance *in vitro*[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(35):38873-38886.
[27] ZHANG Y, TENG Z, NI Q, et al. Orderly curled silica nanosheets with a small size and macromolecular loading pores: synthesis and delivery of macromolecules to eradicate drug-resistant cancer[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(52):57810-57820.
[28] JIN M, HOU Y, QUAN X, et al. Smart polymeric nanoparticles with pH-responsive and PEG-detachable properties (Ⅱ): co-delivery of paclitaxel and VEGF siRNA for synergistic breast cancer therapy in mice[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16:5479-5494.
[29] LIU H, LIU C, YE L, et al. Nanoassemblies with effective serum tolerance capability achieving robust gene silencing efficacy for breast cancer gene therapy[J]. Adv Mater, 2021, 33(7):e2003523.
[30] LI Y, DING J, XU X, et al. Dual hypoxia-targeting RNAi nanomedicine for precision cancer therapy[J]. Nano Lett, 2020, 20(7):4857-4863.
[31] XU J, LIU Y, LI Y, et al. Precise targeting of POLR2A as a therapeutic strategy for human triple negative breast cancer[J]. Nat Nanotechnol, 2019, 14(4):388-397.
[32] LIU S, ZHANG Y, ZHAO X, et al. Tumor-specific silencing of tissue factor suppresses metastasis and prevents cancer-associated hypercoagulability[J]. Nano Lett, 2019, 19(7):4721-4730.
[33] LI G, GAO Y, GONG C, et al. Dual-blockade immune checkpoint for breast cancer treatment based on a tumor-penetrating peptide assembling nanoparticle[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(43):39513-39524.
[34] ZHANG L, MU C, ZHANG T, et al. Development of targeted therapy therapeutics to sensitize triple-negative breast cancer chemosensitivity utilizing bacteriophage phi29 derived packaging RNA[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1):13.
[35] ZHANG L, MU C, ZHANG T, et al. Systemic delivery of aptamer-conjugated XBP1 siRNA nanoparticles for efficient suppression of HER2+ breast cancer[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(29):32360-32371.
[36] ZHAO L, GU C, GAN Y, et al. Exosome-mediated siRNA delivery to suppress postoperative breast cancer metastasis [J]. J Control Release, 2020, 318:1-15.
[37] HA M, NAM S H, SIM K, et al. Highly efficient photothermal therapy with cell-penetrating peptide-modified bumpy Au triangular nanoprisms using low laser power and low probe dose[J]. Nano Lett, 2021, 21(1):731-739.
[38] TAHERI-LEDARI R, ZHANG W, RADMANESH M, et al. Multi-stimuli nanocomposite therapeutic: docetaxel targeted delivery and synergies in treatment of human breast cancer tumor[J]. Small, 2020, 16(41):e2002733.
[39] LI L, FU J, WANG X Y, et al. Biomimetic "nanoplatelets" as a targeted drug delivery platform for breast cancer theranostics[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(3): 3605-3621.
[40] ZHOU M, XING Y, LI X, et al. Cancer cell membrane camouflaged semi-Yolk@Spiky-shell nanomotor for enhanced cell adhesion and synergistic therapy[J]. Small, 2020, 16(39):e2003834.
[41] CHEN Y, ZHANG X H, CHENG D B, et al. Near-infrared laser-triggered *in situ* dimorphic transformation of BF_2-azadipyrromethene nanoaggregates for enhanced solid tumor penetration[J]. ACS Nano, 2020, 14(3):3640-3650.
[42] ZHANG Y, WANG Q, MA T, et al. Tumor targeted combination therapy mediated by functional macrophages under fluorescence imaging guidance[J]. J Control Release, 2020, 328:127-140.
[43] QIAO J, TIAN F, DENG Y, et al. Bio-orthogonal click-targeting nanocomposites for chemo-photothermal synergistic therapy in breast cancer[J]. Theranostics, 2020, 10(12):5305-5321.
[44] LIU R, AN Y, JIA W, et al. Macrophage-mimic shape changeable nanomedicine retained in tumor for multimodal therapy of breast cancer[J]. J Control Release,

2020,321:589-601.

[45] LIU P, PENG Y, ZHOU Y, et al. Rapamycin as a "one-stone-three-birds" agent for cooperatively enhanced phototherapies against metastatic breast cancer[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(22): 25674-25684.

[46] ZHU Y X, JIA H R, DUAN Q Y, et al. Photosensitizer-doped and plasma membrane-responsive liposomes for nuclear drug delivery and multidrug resistance reversal[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(33): 36882-36894.

[47] HU S, DONG C, WANG J, et al. Assemblies of indocyanine green and chemotherapeutic drug to cure established tumors by synergistic chemo-photo therapy[J]. J Control Release, 2020, 324: 250-259.

[48] YI H, LU W, LIU F, et al. ROS-responsive liposomes with NIR light-triggered doxorubicin release for combinatorial therapy of breast cancer[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 134.

[49] WANG X, LIU Y, HU Y, et al. Hybrid micelles loaded with chemotherapeutic drug-photothermal agent realizing chemo-photothermal synergistic cancer therapy[J]. Eur J Pharm Sci, 2022, 175: 106231.

[50] TANG L, WANG Z, MU Q, et al. Targeting neutrophils for enhanced cancer theranostics[J]. Adv Mater, 2020, 32(33): e2002739.

[51] LI X, JEON Y H, KWON N, et al. *In vivo*-assembled phthalocyanine/albumin supramolecular complexes combined with a hypoxia-activated prodrug for enhanced photodynamic immunotherapy of cancer[J]. Biomaterials, 2021, 266: 120430.

(收稿日期:2022-08-02 修回日期:2022-11-29)

(编辑:唐晓莲)

(上接第121页)

[27] 徐楚鸿,艾又生,陈华庭.人工神经网络法预测肾移植术后患者环孢素A的血药浓度[J].中国医院药学杂志,2008,28(4):276-278.

[28] 张靖悦,冯植,张佳成,等.基于改进曲线回归模型的人全血中环孢素A谷浓度预测[J].中国医院药学杂志,2021,41(15):1491-1495,1506.

[29] CAMPS-VALLS G, PORTA-OLTRA B, SORIA-OLIVAS E, et al. Prediction of cyclosporine dosage in patients after kidney transplantation using neural networks[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2003, 50(4): 442-448.

[30] HODA M R, GRIMM M, LAUFER G. Prediction of cyclosporine blood levels in heart transplantation patients using a pharmacokinetic model identified by evolutionary algorithms[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(11): 1855-1862.

[31] LECLERC V, BLEYZAC N, CERAULO A, et al. A decision support tool to find the best cyclosporine dose when switching from intravenous to oral route in pediatric stem cell transplant patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(10): 1409-1416.

[32] 任斌,何秋毅,许琼,等.人工神经网络预测肾移植受者霉酚酸体内暴露药量[J].药学学报,2009,44(12):1397-1401.

[33] 叶毅芳,容颖慈,李敏薇,等.肾移植患者霉酚酸血药浓度人工神经网络预测模型[J].中国药学杂志,2013,48(14):1200-1203.

[34] WOILLARD J B, LABRIFFE M, DEBORD J, et al. Mycophenolic acid exposure prediction using machine learning[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(2): 370-379.

[35] HUANG X, YU Z, BU S, et al. An ensemble model for prediction of vancomycin trough concentrations in pediatric patients[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 1549-1559.

[36] HUANG X, YU Z, WEI X, et al. Prediction of vancomycin dose on high-dimensional data using machine learning techniques[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(6): 761-771.

[37] IMAI S, TAKEKUMA Y, MIYAI T, et al. A new algorithm optimized for initial dose settings of vancomycin using machine learning[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(1): 188-193.

[38] 唐颖莹,陆璐,周东.中国癫痫诊断治疗现状[J].癫痫杂志,2019(3):161-164.

[39] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1/2): e1.

[40] 马攀,贾运涛,刘芳,等.基于支持向量机技术预测丙戊酸钠血药浓度[J].安徽医药,2021,25(1):35-39.

[41] ZHU X, HUANG W, LU H, et al. A machine learning approach to personalized dose adjustment of lamotrigine using noninvasive clinical parameters[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 5568.

(收稿日期:2022-07-27 修回日期:2022-11-18)

(编辑:唐晓莲)