

# 纳米药物载体介导的联合给药逆转肿瘤多药耐药的研究进展<sup>△</sup>

曹晓孚<sup>1\*</sup>, 孟路华<sup>1</sup>, 刘振<sup>1</sup>, 冯蕾<sup>1</sup>, 赵艳艳<sup>1</sup>, 李兰芳<sup>1</sup>, 闫春章<sup>2</sup> (1. 济宁医学院附属医院药学部, 山东济宁 272000; 2. 济宁市汶上县人民医院胸外科, 山东济宁 272000)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0716-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.35

**摘要** 目的:为设计用于联合给药逆转肿瘤多药耐药的新型纳米药物载体提供参考。方法:以“纳米药物载体”“联合给药”“多药耐药”“Multidrug resistance”“Co-delivery”“Nanoparticle”等为关键词,组合查询2012—2017年在中国知网、万方、维普、PubMed、Elsevier等数据库中的相关文献,对纳米药物载体介导的联合给药在逆转肿瘤多药耐药中的优势及联合给药的类型进行综述。结果与结论:共检索到相关文献282篇,其中有效文献47篇。药物经纳米载体包载后具有增加药物在肿瘤部位的蓄积、延长药物在体内的循环时间、促进药物在肿瘤部位的靶向递送、控制联合给药药物比例、增强逆转多药耐药的协同作用等优势。纳米载体可以介导不同类型药物的联合给药用于逆转肿瘤多药耐药。联合递送的药物组合类型包括化疗药与化疗药、化疗药与多药耐药逆转剂、化疗药与小干扰RNA、化疗药与单克隆抗体、天然产物与天然产物等。其中,采用化疗药与其他药联合给药是最常见的联合给药类型。纳米药物载体介导的联合给药是逆转肿瘤多药耐药的非常具有潜力的给药形式,但目前均未进入临床阶段。为使纳米药物载体介导的联合给药更好地应用于临床,在处方工艺和临床效果评价等方面尚需大量的研究工作。

**关键词** 纳米药物载体;联合给药;肿瘤多药耐药;综述

肿瘤多药耐药(MDR)是指肿瘤细胞在对一种化疗药产生耐药的情况下同时对一系列不同结构和不同机制的化疗药产生耐药的现象,MDR是临床上导致化疗失败的重要原因<sup>[1]</sup>。MDR发生机制复杂,包括细胞内因以及肿瘤微环境改变等,MDR发生机制的复杂性为克服肿瘤耐药带来挑战<sup>[2-3]</sup>。目前有研究报道的逆转MDR的策略很多,包括应用新型药物递送系统递送化疗药、采用MDR逆转剂与传统化疗药联合给药等<sup>[4-6]</sup>。与临床单一药物治疗比较,联合给药对耐药肿瘤具有更好的疗效,目前临床上往往采用联合给药的策略治疗耐药肿瘤或降低耐药肿瘤的发生率<sup>[7]</sup>。采用纳米药物载体共载需联合给药的药物可进一步增强对耐药肿瘤的增殖抑制作用,为逆转肿瘤MDR提供了很好的药物递送平台<sup>[8-9]</sup>。

采用药物递送系统联合递送化疗药与MDR逆转剂是近年来一种非常有前景的逆转MDR的策略<sup>[6]</sup>。有研究报道的可以用于联合递送药物的常用纳米药物载体包括脂质体、纳米粒、胶束、脂质体、纳米乳和纳米凝胶<sup>[7]</sup>。纳米载体可以通过高通透性和滞留(EPR)效应、延长体内循环时间、靶向给药等增强逆转MDR的效果。笔者以“纳米药物载体”“联合给药”“多药耐药”“Multidrug resistance”“Co-delivery”“Nanoparticle”等为关键词,组合查询2012—2017年在中国知网、万方、维普、PubMed、Elsevier等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献282篇,其中有效文献47篇。现对纳米药物载体介导的联合给药在逆转肿瘤MDR中的优势及联合给药的

类型进行综述,以期在设计新型纳米药物载体联合给药用于逆转肿瘤MDR提供参考。

## 1 纳米药物载体介导的联合给药的优势

药物递送系统在逆转肿瘤MDR中的应用研究越来越多,纳米药物载体可以通过多种形式增强逆转MDR的效果,包括:(1)增加药物在肿瘤部位的蓄积;(2)延长药物在体内的循环时间;(3)提高靶向治疗效果;(4)保证联合药物作用的最佳比例;(5)纳米载体材料自身逆转耐药<sup>[10]</sup>。纳米药物载体通过上述机制进一步增强联合给药的效果,更好地逆转肿瘤MDR。

### 1.1 增加药物在肿瘤部位的蓄积

具有合适粒径的纳米药物载体可通过EPR效应增加化疗药在肿瘤部位的蓄积。药物外排蛋白在耐药肿瘤细胞中显著高表达,从而降低了化疗药在细胞内的浓度,包载化疗药的药物载体可以通过内吞作用进入耐药肿瘤细胞,避免了肿瘤细胞膜上的P-糖蛋白(P-gp)的外排作用。因此,与游离药物比较,采用药物载体递送药物可达到更好地逆转MDR的作用<sup>[11]</sup>。体外试验结果表明,粒径在20~200 nm之间的粒子可以通过EPR效应和内吞作用增加药物的摄取和被动靶向作用<sup>[12]</sup>。

Shi CH等<sup>[12]</sup>采用聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚己内酯/聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯(TPGS)混合胶束共载多西紫杉醇和自噬抑制剂氯喹逆转肿瘤MDR。体外试验结果表明,制备得到的胶束粒径适宜,可通过EPR效应和细胞内吞增加药物在乳腺癌耐药MCF-7/ADR细胞的蓄积。对耐药细胞处理48 h后,与游离多西紫杉醇比较,混合胶束的半数抑制浓度下降134.16倍,这与药物在肿瘤细胞的蓄积增加有关。与游离多西紫杉醇和单独载多西紫杉醇的胶束比较,共载紫杉醇和氯喹的胶束

<sup>△</sup> 基金项目:济宁医学院青年教师科研扶持基金项目(No. JY2017FS013)

\* 副教授。研究方向:医院药学与药事管理。电话:0537-2903695。E-mail:dingzuo2010@163.com

对MCF-7细胞和MCF-7/ADR细胞具有更强的治疗作用。

### 1.2 延长药物在体内的循环时间

纳米药物载体可通过聚乙二醇修饰等延长化疗药在体内的循环时间。常用的可对载体进行修饰的材料包括聚乙二醇、泊洛沙姆、TPGS等<sup>[8]</sup>。经过修饰的药物载体可通过降低单核巨噬细胞和网状内皮系统的吞噬,延长药物在体内的循环时间,从而在一定程度上克服MDR。

Abouzeid AH等<sup>[13]</sup>采用聚乙二醇化磷脂酰乙醇胺和维生素E为材料制备混合胶束共载紫杉醇和姜黄素逆转卵巢癌耐药。体外释放研究结果显示,在最初4 h时仅有10%的药物释放,在48 h时药物的释放也仅增加10%,证明以聚乙二醇为材料制备的胶束具有较好的缓释作用,能延长药物在体内的循环时间。

### 1.3 促进药物在肿瘤部位的靶向递送

对纳米药物载体进行靶向性修饰可进一步增强药物的靶向性效果,增加药物在肿瘤部位的蓄积,增强对耐药肿瘤细胞的增殖抑制作用,并降低药物的毒副作用。纳米药物载体表面修饰的靶向分子可通过与肿瘤细胞表面特异性高表达的受体结合达到靶向递送药物的作用<sup>[14]</sup>。常见的靶向修饰分子包括叶酸<sup>[15]</sup>、透明质酸<sup>[16]</sup>、细胞穿膜肽<sup>[17]</sup>、转铁蛋白<sup>[18]</sup>和生物素<sup>[19]</sup>等。

Liu Q等<sup>[20]</sup>制备了透明质酸修饰的共载黄芩素和阿霉素的纳米脂质载体,体内外研究结果表明,与单独的阿霉素比较,制备的靶向功能化纳米粒对乳腺癌耐药MCF-7/ADR细胞和乳腺癌耐药肿瘤具有更强的增殖抑制作用。Zou WT等<sup>[21]</sup>制备了转铁蛋白修饰的共载紫杉醇和P-gp抑制剂Tariquidar的聚合物胶束逆转卵巢癌MDR。体外细胞毒性结果显示,采用靶向胶束包载的紫杉醇与游离紫杉醇比较对卵巢癌耐药SKOV-3TR和A2780-ADR细胞的增殖抑制作用显著增强。与A2780-ADR细胞比较,在耐药的SKOV-3TR细胞中联合包载紫杉醇和Tariquidar的聚合物胶束具有更强的靶向性效果。

### 1.4 控制联合给药药物比例

联合给药的药物比例对抗肿瘤效果的发挥起关键作用,不合适的药物比例甚至可能会使联合作用的药物产生拮抗作用,降低治疗效果,达不到预期的逆转MDR的作用。采用合适的药物载体可保证联合给药的药物以固定的最佳比例到达肿瘤靶部位,发挥最佳的逆转MDR的效果<sup>[7]</sup>。

Wang W等<sup>[22]</sup>采用黄芩素与紫杉醇联合给药克服肺腺癌耐药。该课题采用具有靶向作用的分子叶酸和透明质酸分别与紫杉醇和黄芩素共价结合,形成叶酸-紫杉醇前药和透明质酸-黄芩素前药。两个前药通过自组装形成纳米粒,体外药效学实验筛选出紫杉醇与黄芩素质量比为1:5时对耐药肺腺癌细胞具有最强的协同作

用,以此比例制备的纳米粒在A549/PTX荷瘤鼠模型上显示出最佳的抑制肿瘤增殖的作用,具有很好的克服MDR的作用。

### 1.5 增强逆转耐药的协同作用

很多制备纳米药物载体的材料本身具有一定的逆转MDR的作用,如泊洛沙姆P85、泊洛沙姆188、TPGS等,其通过抑制外排蛋白P-gp活性、下调谷胱甘肽/谷胱甘肽S转移酶、增加细胞内活性氧、诱导凋亡等多种机制逆转MDR。具有逆转MDR作用的载体材料可通过自身形成胶束或通过对其他药物载体进行修饰发挥作用,并与具有逆转耐药作用的逆转剂发挥协同逆转耐药的作用<sup>[23]</sup>。

TPGS在药物载体构建中具有广泛应用,是天然维生素E的水溶性衍生物。TPGS通过影响P-gp的活性及细胞膜流动性,从而在一定程度上逆转MDR。Assanhou AG等<sup>[24]</sup>制备TPGS和透明质酸修饰的共载紫杉醇和氯尼达明的脂质体逆转肿瘤耐药,体外试验结果表明,TPGS可通过抑制P-gp的外排作用增加紫杉醇在肿瘤细胞的蓄积,同时联合氯尼达明的化疗增敏作用增加对耐药肿瘤的增殖抑制作用。

## 2 纳米载体联合给药的种类

采用纳米药物载体联合递送两种或两种以上药物是逆转MDR的一大策略。联合递送的药物组合类型包括化疗药与化疗药、化疗药与MDR逆转剂、化疗药与小于干扰RNA(siRNA)、化疗药与单克隆抗体、天然产物与天然产物等。其中,采用化疗药与其他药联合给药是最常见的联合给药类型<sup>[6]</sup>。

### 2.1 化疗药与化疗药

临床上采用两种或两种以上的化疗药联合给药是治疗耐药肿瘤的常见策略<sup>[25-26]</sup>。采用不同作用机制的化疗药联合给药可以通过作用于抗肿瘤的多个通路增强对耐药肿瘤的增殖抑制作用并延缓耐药的发生,采用纳米载体递送药物可以进一步增强逆转耐药的效果并降低联合作用的化疗药的毒副作用<sup>[27]</sup>。

Chen YZ等<sup>[27]</sup>采用泊洛沙姆为材料制备混合胶束共递送化疗药紫杉醇和阿霉素,阿霉素首先与泊洛沙姆P105共价结合,再与泊洛沙姆F127混合制备混合胶束包载紫杉醇。紫杉醇和阿霉素均为P-gp的底物,采用具有MDR逆转作用的材料制备混合胶束可以增加紫杉醇和阿霉素在乳腺癌耐药MCF-7/ADR细胞的摄取。与单独包载紫杉醇或阿霉素的胶束比较,共载紫杉醇和阿霉素的混合胶束在体外细胞毒性、细胞凋亡和细胞周期实验中都表现出更强的抗肿瘤和逆转MDR的作用。Prasad P等<sup>[28]</sup>制备聚合物脂质纳米粒共载阿霉素和丝裂霉素,考察其对敏感及耐药人乳腺肿瘤的增殖抑制作用。体内实验结果显示,与阿霉素脂质体比较,共载阿霉素与丝裂霉素的纳米粒可以使耐药荷瘤鼠生存期延

长3倍,肿瘤治愈率增加10%~20%,降低肿瘤血管生成,而且对正常组织基本无毒性。

## 2.2 化疗药与MDR逆转剂

采用MDR逆转剂可更有针对性地解决肿瘤MDR问题。在实验研究中,采用化疗药与MDR逆转剂联合给药是最常见的逆转MDR的方法<sup>[29-31]</sup>。MDR逆转剂可以通过作用于肿瘤耐药发生的机制通路逆转耐药,包括抑制外排蛋白表达、诱导凋亡、抑制细胞周期、调节耐药肿瘤细胞氧化应激等。MDR逆转剂包括传统的化学类MDR逆转剂以及天然产物类MDR逆转剂<sup>[7]</sup>。

**2.2.1 化疗药与传统化学类MDR逆转剂** 传统化学合成类的MDR逆转剂包括维拉帕米、环孢菌素A等,其多数是通过抑制外排蛋白P-gp的表达发挥逆转MDR的作用。Baek JS等<sup>[32]</sup>采用固体脂质纳米粒共载紫杉醇和P-gp抑制剂维拉帕米,体外试验结果表明,与紫杉醇溶液比较,共载紫杉醇和P-gp抑制剂维拉帕米的固体脂质纳米粒可以显著下调乳腺癌耐药MCF-7/ADR细胞表面P-gp的表达,增加耐药细胞对紫杉醇的摄取并增强对耐药细胞的细胞毒性。Sarisozen C等<sup>[33]</sup>制备聚乙二醇化磷脂酰乙醇胺为基础的胶束共载紫杉醇和环孢菌素A逆转肿瘤MDR,环孢菌素A是经典的P-gp抑制剂。体外试验结果表明,与单独包载紫杉醇的胶束比较,共载紫杉醇和环孢菌素A的胶束对耐药MDR1-MDCK II细胞的细胞毒性显著增加。

**2.2.2 化疗药与天然产物类MDR逆转剂** 与传统的化学合成类MDR逆转剂比较,天然产物类MDR逆转剂具有高效、低毒、可靶向作用于耐药相关的多个机制通路的优势<sup>[34-35]</sup>。天然产物类的黄酮、生物碱、多酚、皂苷等都具有很好的逆转MDR的作用,其代表药物有黄芩素、水飞蓟素、粉防己碱、黄芩素、白藜芦醇、人参皂苷、五味子乙素等<sup>[36-37]</sup>。

Meng J等<sup>[38]</sup>制备了共载紫杉醇和白藜芦醇的聚乙二醇化脂质体并评估其在耐药乳腺癌中的作用。体外试验结果表明,与单独包载紫杉醇或白藜芦醇的脂质体比较,制备的联合脂质体对乳腺癌耐药MCF-7/ADR细胞具有更强的细胞毒性。体内实验结果表明,与单独包载紫杉醇或白藜芦醇的脂质体比较,联合脂质体在体内的循环时间延长,抑瘤作用增强。Meng LH等<sup>[39]</sup>制备共载紫杉醇和黄芩素的纳米乳逆转乳腺癌耐药。黄芩素具有抑制P-gp功能和调节肿瘤细胞内氧化应激的能力。体外细胞试验考察不同质量比下紫杉醇和黄芩素联合给药对肿瘤细胞的增殖抑制作用,结果表明,紫杉醇与黄芩素质量比在1:1时具有最强的协同作用。与紫杉醇纳米乳比较,共载紫杉醇和黄芩素的纳米乳对乳腺癌耐药MCF-7/Tax细胞具有更强的细胞增殖抑制作用。体外细胞试验结果表明,与单独包载紫杉醇或黄芩素的纳米乳比较,共载紫杉醇和黄芩素的纳米乳可显著

增加MCF-7/Tax细胞内活性氧、降低谷胱甘肽水平、增强天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3活性。体内实验结果表明,与紫杉醇纳米乳比较,共载紫杉醇和黄芩素的纳米乳的体内抑瘤效果更强。

## 2.3 化疗药与siRNA

基因异常表达是导致耐药发生的机制之一,siRNA或miRNA介导RNA干预可以选择性降低耐药相关异常基因表达<sup>[40]</sup>。采用化疗药与特异性的siRNA联合给药是逆转MDR的有效策略,目前采用化疗药与siRNA联合给药用于抗肿瘤的研究越来越多<sup>[40-42]</sup>。

Zhang CG等<sup>[43]</sup>构建新型聚合物胶束联合递送阿霉素和P-gp的siRNA逆转耐药。体外试验结果表明,与单独包载阿霉素或siRNA的胶束比较,共载阿霉素和siRNA的联合胶束的体外抗肿瘤作用显著增强,尤其是对肝癌耐药HepG2/ADM细胞,这种作用是由P-gp的下调引起的。联合胶束在体内也表现出较强的协同抗肿瘤作用。Reddy TL等<sup>[44]</sup>制备pH敏感的脂质体共递送紫杉醇和凋亡相关基因Bcl-2 siRNA以逆转凋亡相关的肿瘤耐药。体内外实验结果表明,与载单药的脂质体比较,共载紫杉醇和Bcl-2 siRNA的脂质体可以显著抑制细胞增殖和肿瘤生长。紫杉醇与具有MDR逆转作用的Bcl-2 siRNA可发挥协同作用抑制耐药肿瘤增殖。

## 2.4 其他

由于临床上肿瘤的治疗多数以化疗药为主,因此联合给药的研究多数集中在化疗药与其他药联合给药。在文献报道中,联合给药的形式还有很多,包括化疗药与单克隆抗体<sup>[41]</sup>、天然产物与天然产物联合给药<sup>[45]</sup>、天然产物与免疫制剂联合给药<sup>[46]</sup>等。

Tang JL等<sup>[45]</sup>以TPGS和聚氧乙烯月桂醚78为材料制备固体脂质纳米粒联合递送天然产物姜黄素和胡椒碱逆转P-gp介导的肿瘤MDR。TPGS和聚氧乙烯月桂醚78可通过抑制P-gp药物外排系统的作用增加耐药肿瘤对抗肿瘤药物的敏感性。姜黄素和胡椒碱都具有P-gp抑制作用,且胡椒碱具有增加姜黄素生物利用度的作用。体外细胞试验结果表明,与单独包载姜黄素的固体脂质纳米粒比较,共载姜黄素和胡椒碱的固体脂质纳米粒可显著增加卵巢癌耐药A2780/Taxol细胞对药物的摄取,最终导致对耐药细胞的细胞毒性增加。这种具有多重抑制作用的药物载体在抑制肿瘤MDR上非常有潜力。Wang HY等<sup>[47]</sup>合成聚乙二醇-聚碳酸酯丁二酯制备共载阿霉素和拉帕替尼的胶束,并评价其体内外逆转乳腺癌耐药的效果。细胞摄取试验结果表明,与单独给予阿霉素比较,拉帕替尼可增加阿霉素在MCF-7/ADR细胞中的蓄积,增加耐药细胞对阿霉素的敏感性,阿霉素与拉帕替尼联合给药可显著降低耐药肿瘤的生长。

## 3 结语

纳米药物载体的快速发展为提高药物治疗效果、克服肿瘤MDR问题提供了良好的载体平台。采用纳米药物载体联合给药可通过多种形式增强逆转MDR的效果,并可通过联合递送不同类型的药物达到强强联合的作用。纳米药物载体介导的联合给药是逆转肿瘤MDR的一项很有前景的策略。目前采用纳米药物载体联合给药逆转肿瘤MDR的研究越来越多,但均未进入临床研究,大多数是体外研究。为使纳米药物载体介导的联合给药更好地应用于临床,在处方工艺和临床效果评价等方面尚需大量的研究工作。

## 参考文献

- [1] KUNJACHAN S, RYCHLIK B, STORM G, et al. Multi-drug resistance: physiological principles and nanomedical solutions[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(13/14): 1852-1865.
- [2] WU Q, YANG ZP, NIE YZ, et al. Multi-drug resistance in cancer chemotherapeutics: mechanisms and lab approaches[J]. *Cancer Lett*, 2014, 347(2): 159-166.
- [3] PATEL NR, PATNI BS, ABOUZEID AH, et al. Nano-preparations to overcome multidrug resistance in cancer[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(13/14): 1748-1762.
- [4] JIA LJ, LI ZY, SHEN JY, et al. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles mediated co-delivery of paclitaxel and tetrandrine for overcoming multidrug resistance[J]. *Int J Pharm*, 2015, 489(1/2): 318-330.
- [5] MARKMAN JL, REKECHENETSKIY A, HOLLER E, et al. Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(13/14): 1866-1879.
- [6] SARASWATHY M, GONG S. Different strategies to overcome multidrug resistance in cancer[J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(8): 1397-1407.
- [7] HU CM, ZHANG LF. Nanoparticle-based combination therapy toward overcoming drug resistance in cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(8): 1104-1111.
- [8] GAO ZB, ZHANG LN, SUN YJ. Nanotechnology applied to overcome tumor drug resistance[J]. *J Control Release*, 2012, 162(1): 45-55.
- [9] FRIBERG S, NYSTRÖM AM. Nanomedicine: will it offer possibilities to overcome multiple drug resistance in cancer[J]. *J Nanobiotech*, 2016, 14(1): 1-17.
- [10] KYDD J, JADIA R, VELPURISIVA P, et al. Targeting strategies for the combination treatment of cancer using drug delivery systems[J]. *Pharmaceutics*, 2017.DOI: 10.3390/pharmaceutics9040046.
- [11] YANG X, YI C, LUO N, et al. Nanomedicine to overcome cancer multidrug resistance[J]. *Curr Drug Metab*, 2014, 15(6): 632-649.
- [12] SHI CH, ZHANG ZQ, SHI JX, et al. Co-delivery of docetaxel and chloroquine via PEO-PPO-PCL/TPGS micelles for overcoming multidrug resistance[J]. *Int J Pharm*, 2015, 495(2): 932-939.
- [13] ABOUZEID AH, PATEL NR, TORCHILIN VP. Polyethylene glycol-phosphatidylethanolamine (PEG-PE)/vitamin E micelles for co-delivery of paclitaxel and curcumin to overcome multi-drug resistance in ovarian cancer[J]. *Int J Pharm*, 2014, 464(1/2): 178-184.
- [14] TANG Y, SOROUSH F, TONG ZH, et al. Targeted multi-drug delivery system to overcome chemoresistance in breast cancer[J]. *Int J Nanomed*, 2017.DOI: 10.2147/IJN.S124770.
- [15] ZENG YP, YANG ZY, LI H, et al. Multifunctional nanographene oxide for targeted gene-mediated thermochemotherapy of drug-resistant tumor[J]. *Sci Rep*, 2017.DOI: 10.1038/srep43506.
- [16] WANG H, AGARWAL P, ZHAO ST, et al. Hyaluronic acid-decorated dual responsive nanoparticles of Pluronic F127, PLGA, and chitosan for targeted co-delivery of doxorubicin and irinotecan to eliminate cancer stem-like cells[J]. *Biomaterials*, 2015.DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.08.048.
- [17] LIU B, HAN L, LIU JY, et al. Co-delivery of paclitaxel and TOS-cisplatin via TAT-targeted solid lipid nanoparticles with synergistic antitumor activity against cervical cancer[J]. *Int J Nanomed*, 2017.DOI: 10.2147/IJN.S115136.
- [18] SHAO ZY, SAHO JY, TAN BX, et al. Targeted lung cancer therapy: preparation and optimization of transferrin-decorated nanostructured lipid carriers as novel nanomedicine for co-delivery of anticancer drugs and DNA[J]. *Int J Nanomed*, 2015.DOI: 10.2147/IJN.S77837.
- [19] LV L, LIU CX, CHEN CX, et al. Quercetin and doxorubicin co-encapsulated biotin receptor-targeting nanoparticles for minimizing drug resistance in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32184-32199.
- [20] LIU Q, LI J, PU GB, et al. Co-delivery of baicalein and doxorubicin by hyaluronic acid decorated nanostructured lipid carriers for breast cancer therapy[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(4): 1364-1368.
- [21] ZOU WT, SARISOZEN C, TORCHILIN VP. The reversal of multidrug resistance in ovarian carcinoma cells by co-application of tariquidar and paclitaxel in transferrin-targeted polymeric micelles[J]. *J Drug Target*, 2017, 25(3): 225-234.
- [22] WANG W, XI M, DUAN XZ, et al. Delivery of baicalein and paclitaxel using self-assembled nanoparticles: synergistic antitumor effect in vitro and in vivo[J]. *Int J Nanomed*, 2015.DOI: 10.2147/IJN.S80297.
- [23] BUTT AM, MOHD AMIN MC, KATAS H. Synergistic effect of pH-responsive folate-functionalized poloxamer 407-TPGS-mixed micelles on targeted delivery of anticancer drugs[J]. *Int J Nanomed*, 2015.DOI: 10.2147/IJN.

- S78438.
- [24] ASSANHOU AG, LI W, ZHANG L, et al. Reversal of multidrug resistance by co-delivery of paclitaxel and lisdamine using a TPGS and hyaluronic acid dual-functionalized liposome for cancer treatment[J]. *Biomaterials*, 2015. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.09.022.
- [25] 任章霞, 李凡, 杨蕙嘉, 等. 替吉奥联合多西他赛治疗蒽环类药物耐药的复发转移性乳腺癌的临床观察[J]. *中国药房*, 2013, 24(48): 4571-4573.
- [26] 韩淑燕, 郑文献, 何曦冉, 等. 消癌平注射液联合吉非替尼对耐药非小细胞肺癌H460和H1975裸鼠移植瘤的抑制作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(1): 44-52.
- [27] CHEN YZ, ZHANG W, HUANG YK, et al. Pluronic-based functional polymeric mixed micelles for co-delivery of doxorubicin and paclitaxel to multidrug resistant tumor [J]. *Int J Pharm*, 2015, 488(1/2): 44-58.
- [28] PRASAD P, SHUHENDLER A, CAI P, et al. Doxorubicin and mitomycin C co-loaded polymer-lipid hybrid nanoparticles inhibit growth of sensitive and multidrug resistant human mammary tumor xenografts[J]. *Cancer Lett*, 2013, 334(2): 263-273.
- [29] GONG MQ, WU C, HE XY, et al. Tumor targeting synergistic drug delivery by self-assembled hybrid nanovesicles to overcome drug resistance[J]. *Pharm Res*, 2017, 34(1): 148-160.
- [30] SIVAK L, SUBR V, TOMALA J, et al. Overcoming multidrug resistance via simultaneous delivery of cytostatic drug and P-glycoprotein inhibitor to cancer cells by HP-MA copolymer conjugate[J]. *Biomaterials*, 2017. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.11.013.
- [31] ZHAO L, YANG G, SHI YJ, et al. Co-delivery of Gefitinib and chloroquine by chitosan nanoparticles for overcoming the drug acquired resistance[J]. *J Nanobiotech*, 2015, 13(1): 57-66.
- [32] BAEK JS, CHO CW. Controlled release and reversal of multidrug resistance by co-encapsulation of paclitaxel and verapamil in solid lipid nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(2): 617-624.
- [33] SARISOZEN C, VURAL I, LEVCHENKO T, et al. PEG-PE-based micelles co-loaded with paclitaxel and cyclosporine A or loaded with paclitaxel and targeted by anticancer antibody overcome drug resistance in cancer cells[J]. *Drug Deliv*, 2012, 19(4): 169-176.
- [34] WANG P, YANG HL, YANG YJ, et al. Overcome cancer cell drug resistance using natural products[J]. *Evid-Based Compl Alt Med*, 2015. DOI: 10.1155/2015/767136.
- [35] 蔡江霞, 陈思颖, 张蔚鹏, 等. 中药单体逆转肿瘤多药耐药研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(35): 3342-3345.
- [36] LIU Y, FENG NP. Nanocarriers for the delivery of active ingredients and fractions extracted from natural products used in traditional Chinese medicine (TCM)[J]. *Adv Colloid Interfac Sci*, 2015. DOI: 10.1016/j.cis.2015.04.006.
- [37] 周佳莹, 周立宏, 张晓君, 等. 阿霉素-五味子乙素 pH 敏感聚合物胶束的制备与制剂学性质[J]. *沈阳药科大学学报*, 2016, 33(9): 686-695.
- [38] MENG J, GUO FQ, XU HY, et al. Combination therapy using co-encapsulated resveratrol and paclitaxel in liposomes for drug resistance reversal in breast cancer cells in vivo[J]. *Sci Rep*, 2016. DOI: 10.1038/srep22390.
- [39] MENG LH, XIA XJ, YANG YF, et al. Co-encapsulation of paclitaxel and baicalein in nanoemulsions to overcome multidrug resistance via oxidative stress augmentation and P-glycoprotein inhibition[J]. *Int J Pharm*, 2016, 513(1/2): 8-16.
- [40] XIAO B, MA LJ, MERLIN D. Nanoparticle-mediated co-delivery of chemotherapeutic agent and siRNA for combination cancer therapy[J]. *Expert Opin Drug Del*, 2017, 14(1): 65-73.
- [41] ZHENG WJ, YIN TT, CHEN QC, et al. Co-delivery of Se nanoparticles and pooled siRNAs for overcoming drug resistance mediated by P-glycoprotein and class III  $\beta$ -tubulin in drug-resistant breast cancers[J]. *Acta Biomater*, 2016. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.11.041.
- [42] WU Y, ZHANG Y, ZHANG W, et al. Reversing of multidrug resistance breast cancer by co-delivery of P-gp siRNA and doxorubicin via folic acid-modified core-shell nanomicelles[J]. *Colloid Surface B*, 2016. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.11.041.
- [43] ZHANG CG, ZHU WJ, LIU Y, et al. Novel polymer micelle mediated co-delivery of doxorubicin and P-glycoprotein siRNA for reversal of multidrug resistance and synergistic tumor therapy[J]. *Sci Rep*, 2016. DOI: 10.1038/srep23859.
- [44] REDDY TL, GARIKAPATI KR, REDDY SG, et al. Simultaneous delivery of paclitaxel and Bcl-2 siRNA via pH-sensitive liposomal nanocarrier for the synergistic treatment of melanoma[J]. *Sci Rep*, 2016. DOI: 10.1038/srep35223.
- [45] TANG JL, JI HY, REN JM, et al. Solid lipid nanoparticles with TPGS and Brij 78: a co-delivery vehicle of curcumin and piperine for reversing P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1): 389-395.
- [46] HE C, TANG Z, TIAN H, et al. Co-delivery of chemotherapeutics and proteins for synergistic therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016. DOI: 10.1016/j.addr.2015.10.021.
- [47] WANG HY, LI F, DU CG, et al. Doxorubicin and lapatinib combination nanomedicine for treating resistant breast cancer[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(8): 2600-2611.

(收稿日期: 2017-06-11 修回日期: 2018-01-09)  
(编辑: 余庆华)