

· 国家自然科学基金进展综述 ·

中西医结合分子配伍治疗肿瘤协同增效及逆转耐药的研究进展*

张文政^① 毛许庆^① 孙雪妮^① 段婷^① 隋新兵^{①②③④⑤} 谢恬^{①②③④⑤} 孔娜^{①②}

摘要 增效减毒是中西医结合治疗肿瘤的特色和优势,如何有效增强抗肿瘤药物的敏感性或逆转其耐药性已成为当今肿瘤治疗亟待解决的问题。传统中医药主要通过发挥多组分、多靶点、多阶段的优势而具有增强抗肿瘤药物敏感性或逆转肿瘤耐药的功效,但其成分复杂,具体机制尚未明确。现代医学克服肿瘤耐药的主要策略为更换新一代药物,但这些药物靶点相对单一、不良反应较多,且容易诱发多药耐药,因而限制了其在肿瘤治疗中的广泛应用。本课题组在传统中医药配伍理论“君臣佐使”“七情和合”的基础上,研究了具有化疗增敏和逆转耐药作用的中药,挖掘出其发挥药效的有效成分,阐明了其发挥作用的分子机理,进一步将成分、结构、药效、机理清楚的多个活性分子与抗肿瘤药物优化配伍,组成新的“分子配伍”复方,形成药效叠加、不良反应减小的“分子配伍”药物,为增强抗肿瘤药物的疗效提供了一种中西医结合“分子配伍”的治疗策略。本文将系统性阐述中西医结合“分子配伍”的科学内涵,分析其在治疗肿瘤协同增效和抑制耐药方面的研究现状,以期为肿瘤治疗提供一种新的方法和策略。

关键词 分子配伍 中西医结合 肿瘤 治疗抵抗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2021.11.371

Research progress on molecular compatibility in integrated Chinese and Western medicine to foster synergy and reverse resistance of cancer cells to anticancer drugs

Wenzheng Zhang¹, Xuqing Mao¹, Xueni Sun¹, Ting Duan¹, Xinbing Sui^{1,2,3,4,5}, Tian Xie^{1,2,3,4,5}, Na Kong^{1,2}

Correspondence to: Na Kong; E-mail: kongna.zju@gmail.com

¹Department of Medical Oncology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China; ²College of Pharmacy, The Department of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China; ³Key Laboratory of Elemene Class Anti-cancer Chinese Medicine of Zhejiang Province, Hangzhou 311121, China; ⁴Engineering Laboratory of Development and Application of Chinese Medicine from Zhejiang Province, Hangzhou 311121, China; ⁵2011 Collaborative Innovation Center of Chinese Medicines from Zhejiang Province, Hangzhou 311121, China

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81730108, 82022075, 81874380 and 81973635), Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China for Distinguished Young Scholars (No. LR18H160001) and Zhejiang Province Science and Technology Project of TCM (No. 2019ZZ016)

Abstract The advantages of combining traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine for treating tumors include enhancement of treatment efficiency and reduction of toxicity. The resistance of cancer cells to anticancer drugs remains a critical issue in cancer treatment. TCMs have the ability to increase the sensitivity of cancer cells to anticancer drugs and overcome drug resistance through their multi-component, multi-target, and multi-stage mechanisms. However, the components are complex and the specific mechanisms are unclear. To overcome drug resistance, modern medicine advocates the replacement of anticancer agents with those of a new generation. However, these drugs often have single targets, result in greater side effects, and easily induce multidrug resistance, which limits the efficacy of anticancer treatment. Based on the compatibility theory of TCM, "Jun-Chen-Zuo-Shi," we studied several Chinese medicines with a chemotherapeutic sensitization effect and the ability to reverse drug resistance. Additionally, we extracted their effective ingredients and determined their possible molecular mechanisms. Furthermore, multiple active molecules with clear ingredients, structure, efficacy, and mechanism were optimized to form a compound with "molecular compatibility" and the ability to generate a synergistic anticancer effect, decrease the dose of each individual compound, reduce individual drug-related toxicity, and suppress multidrug resistance through different mechanisms. Understanding the scientific connotation of "molecular compatibility" by combining TCM and western medicine would provide a new strategy for overcoming cancer drug resistance.

Keywords: molecule compatibility, integrated Chinese and Western medicine, cancer, drug resistance

作者单位:①杭州师范大学附属医院肿瘤科(杭州市310015);②杭州师范大学医学部药学院;③浙江省榄香烯类抗癌中药研究重点实验室;④浙产中药材资源开发与应用浙江省工程实验室;⑤浙八味等浙产中药材综合利用开发2011协同创新中心

*本文课题受国家自然科学基金重点项目(编号:81730108)、国家优秀青年科学基金项目(编号:82022075)、国家自然科学基金面上项目(编号:81874380,81973635)、浙江省杰出青年自然科学基金项目(编号:LR18H160001)和浙江省中医药科技计划重点项目(编号:2019ZZ016)资助

通信作者:孔娜 kongna.zju@gmail.com

以化疗和靶向治疗为主的综合治疗是晚期癌症治疗的主要手段。然而,由于肿瘤存在诸多的耐药机制,药物治疗最终会使其产生抵抗。因此,如何安全有效地解决肿瘤治疗抵抗已成为目前肿瘤治疗领域研究的热点和难点。针对上述问题,中医学和现代医学的解决策略各有其优缺点。近年来,本课题组创新性地提出中西医结合“分子配伍”(molecule compatibility)治疗癌症的理论和方法,为增强抗肿瘤药物的疗效提供了一种中西医结合“分子配伍”的治疗策略。本文将分析中医和西医解决肿瘤治疗抵抗的优缺点,阐述中西医结合“分子配伍”理论的科学内涵和价值,介绍其在治疗肿瘤治疗协同增敏和逆转耐药方面的最新研究进展。

1 肿瘤治疗抵抗的机制及其研究现状

1.1 现代医学研究

微观分析和精准测序是现代医学针对肿瘤耐药机制研究的优势。一方面,肿瘤细胞在克隆过程中因基因组不稳定造成高度异质性^[1];另一方面,肿瘤细胞内部的分子调控失衡可导致肿瘤耐药,如细胞膜表面转运体蛋白表达增加、基因突变和信号通路异常、药物代谢酶活性增强、DNA 修复程序启动以及细胞自噬激活等^[2]。此外,肿瘤细胞外部微环境改变,如低氧、免疫抑制、细胞因子释放等亦可导致肿瘤治疗抵抗^[3]。

最初,现代医学克服肿瘤耐药的方法是将具有潜在协同增敏或逆转耐药属性的“老药”与抗癌药物联用。如二甲双胍、NSAIDs 类抗炎药、氯喹等已被证实具有协同增敏或逆转耐药的功效^[4]。但此方法因不良事件发生率较高、疗效不稳定,多集中于体外和动物体内研究,尚需大样本的临床研究进一步考证。与联合用药不同,更换新的抗癌药物是目前临床应用更多且较为成熟的克服肿瘤耐药的方法。但是更换最新一代抗肿瘤药物,容易引起新的耐药机制,且容易造成多药耐药。因此,寻找一种多靶点、多通路、不良反应小、疗效确切的克服肿瘤耐药的方法或药物已成为当前肿瘤治疗领域亟需解决的难题。

1.2 中医学研究

中医认为肿瘤的发生是在正气亏虚基础上,气滞、血瘀、湿聚、痰凝、热毒等内邪聚集;外感六淫、内伤七情等因素共同作用的结果。现代医家经过长期临床实践总结出阴虚、湿热、瘀血、热毒等病理病机可导致肿瘤的治疗抵抗或耐药^[4-5]。中医药针对病理病机可起到多靶点、作用癌肿广、不良反应较小且不易引起新的耐药的作用。尽管中医药在克服肿瘤耐药方面的优势显著,但其在临床应用上也存在明显的局限性。

一方面,中药由于成分复杂、物质基础不清,其生物学机理未得到充分阐明;另一方面,中药逆转剂的研究多数停留在探究单一成分层面,未体现出中药辨证论治理论与“君臣佐使”复方配伍的原则。因此,中西医结合亟需守正创新,在遵从中医药理论基础上,利用现代技术研发结构、药效、靶点清楚的新型现代中药复方制剂,以加速其向临床的转化。当前,中西医结合“分子配伍”理论为解决上述难题提供了一种可行的途径。

2 中西医结合“分子配伍”的科学内涵

2.1 中药配伍的研究现状

中药配伍是中医辨证论治的精髓。中药通过合理的配伍,能达到减毒增效的效果。迄今为止,中药配伍已经历了 3 个发展阶段(图 1)。前期是传统饮片配伍制剂,如汤剂、散剂、丸剂等,也是目前临床上常用的剂型。但此类制剂的剂量大、制作粗糙、有效成分暂未明确,无法进行质量控制和阐明其作用机制,从而逐渐失去了竞争力。为解决上述问题,张伯礼和王永炎两位院士提出了组分配伍理论,即通过寻找有效组分并优化配伍比例,进一步研究中药的作用机制^[6]。组分配伍虽改善了饮片配伍存在的“黑、大、粗”的缺陷,但其有效成分仍不明确且剂量仍较大,限制了先进制剂的应用。因此,为得到质量稳定可控、不良反应小、疗效肯定、机理清楚的制剂,亟需寻找一种精简纯化、药效不减、毒性不增的配伍方式。

2.2 中西医结合“分子配伍”的理论内涵

在总结前人经验的基础上,杭州师范大学谢恬教授发展中医“君臣佐使”配伍理论,创新提出中西医结合治疗癌症的“分子配伍”假说,将结构、药效、机制明确的多个活性成分遵循“君臣佐使”及量效最佳原则优化配伍成“分子复方”,形成药效协同、不良反应较小的分子配伍新药,精制成剂型先进、多分子、多靶点发挥药效的现代中药天然药物。近年来,分子配伍在临床应用上已获成功,尤其在抗癌方面独具优势。黄芩汤是源自中医古籍《伤寒论》的经典方剂,由黄芩、甘草、芍药和大枣组成,用于治疗恶心、呕吐、腹泻等消化道症状。耶鲁大学郑永齐教授带领团队将四味中药的活性成分优化配伍、制成一种复方片剂,命名为 PHY906。研究显示,其不仅可降低化疗不良反应、增强免疫检查点抗体的药效和调节肠道炎症,同时还能增强抗肿瘤药物的疗效。在大肠癌中,PHY906 可增强伊立替康的疗效和降低伊立替康的肠道毒性^[7]。在肝癌中,PHY906 可通过上调 hMCP1 和促进巨噬细胞浸润进而增强索拉非尼的疗效^[8]。若去除四味中药中的任何一味,PHY906 的抗癌效果便会减弱,表明其

配伍之间存在明显的协同效应。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准 PHY906 进入晚期结直肠癌

癌和肝癌的多项临床试验,肯定了其临床疗效和安全性。

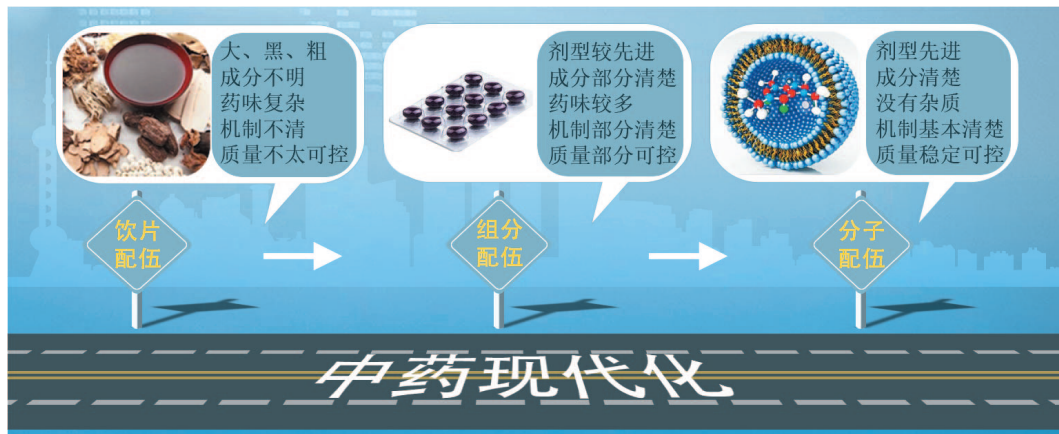


图1 中药配伍的发展历程

基于分子配伍的高效低毒优势,结合对克服肿瘤治疗抵抗的思考,本课题组发现中西医结合“分子配伍”在协同增敏或克服肿瘤耐药方面具有巨大潜力。一方面,其遵照中药整体理念辨证选药,充分发挥中药克服肿瘤耐药的优势,同时遵循中药辨证论治理论与“君臣佐使”的配伍原则;另一方面,其将中医学与现代医学有机整合,克服了中药物物质基础不明和西药靶点单一的缺点,同时兼取了中药多分子、多靶点、多通道的优势和现代医学靶向性强的优点。因此,深入研究和实践中西医结合“分子配伍”理论,可能会为克服肿瘤治疗抵抗提供新的途径和策略。

3 中西医结合“分子配伍”克服肿瘤治疗抵抗的策略与新药研发

3.1 榄香烯脂质体

榄香烯脂质体,是基于谢恬教授创新性提出的中西医结合“分子配伍”理论从温郁金中提取出的小分子抗癌活性成分。该药以 β -榄香烯为君药, γ -和 δ -榄香烯为臣药,大豆磷脂、胆固醇为佐药,磷酸氢二钠等为使药,量效优化配伍而获得的“分子复方”,具有抗癌疗效佳、不良反应小、成分明确、质量可控的效果^[9]。中西医结合“分子配伍”新药——榄香烯脂质体是具有中国自主知识产权的抗癌植物药。相比于传统中药制剂,榄香烯脂质体具有安全性、靶向性、缓释性和稳定性的优点,开创了倍半萜烯类化合物治疗癌症的先河。榄香烯脂质体乳状注射液合并放、化疗常规方案对肺癌、肝癌、食道癌、鼻咽癌、脑瘤、骨转移癌等恶性肿瘤可以增强疗效,降低放、化疗的不良反应,其协同增效和克服肿瘤耐药的机制主要与抑制肿瘤细胞膜转运体蛋白表达、抑制细胞生长信号通路、诱导非凋亡性细胞死亡等相关^[10]。

3.2 榄香烯和紫杉烷类药物纳米复合药

紫杉烷类药物是一种作用于微管/微管蛋白系统的广谱抗癌药物,存在于红豆杉的树皮或针叶中。经典的紫杉烷类药物如紫杉醇、多西他赛和卡巴他赛等不仅存在毒性大、生物利用度低等问题,且易发生耐药,限制了其在临床上的应用。研究显示,榄香烯对紫杉烷类药物具有强大的增敏或逆转耐药作用,其作用机制与抑制肿瘤细胞膜转运体蛋白表达、阻滞肿瘤细胞周期等相关^[11-12]。基于此,本课题组通过以紫杉烷类药物(紫杉醇或多西他赛或卡巴他赛)为君药、榄香烯为臣药,大豆磷脂和胆固醇为佐药,海藻糖为使药进行分子配伍;研发了具有抗肿瘤耐药、安全性好、亲水性强的榄香烯与紫杉烷类药物的复方脂质纳米靶向抗癌新药^[13]。该药对治疗紫杉烷类耐药的乳腺癌、结肠癌和肺腺癌疗效确切;同时,在保证疗效的前提下,还通过降低用量从而显著降低了紫杉烷类药物的不良反应,有效地缓解了患者的痛苦。

3.3 姜黄素纳米复合药

姜黄素是从姜科植物的根茎中提取的小分子活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗癌等多种药理作用。研究表明,姜黄素是一种成分、结构、靶点、药效均已明确且具有克服肿瘤治疗抵抗作用的天然成分^[14]。但是水溶性差和生物利用度低限制了其在临床中的应用。基于分子配伍研制的纳米复合药物是一种有效的解决方案。Hu等^[15]优化配伍了一种多西他赛/姜黄素纳米新药,该药可显著增强多西他赛对卵巢癌的疗效。Xiao等^[16]配伍的喜树碱/姜黄素纳米制剂在结直肠癌中显示出二者协同增效的功效。因此,姜黄素纳米复合新药在克服肿瘤治疗抵抗方面具有极好的临床应用前景,值得进一步研究。

3.4 白藜芦醇纳米复合药

白藜芦醇是一种具有抗癌、抗氧化和心脏保护等作用的多酚化合物。与姜黄素相类似,白藜芦醇亦是一种广谱、多靶点的且具有克服肿瘤治疗抵抗作用的天然成分^[17]。但是白藜芦醇水溶性很差,在体内难以吸收。Xu 等^[18]将替莫唑胺和白藜芦醇包封于纳米颗粒中,研发了一种纳米复合靶向新药。该药在神经胶质瘤中显示出替莫唑胺和白藜芦醇二者协同增效的作用,安全性和稳定性良好。Zhang 等^[19]将阿霉素和白藜芦醇优化配伍,研发了一种阿霉素/白藜芦醇固体脂质纳米微粒。该药不仅具有协同增效作用,而且可在一定程度上减轻阿霉素对心肌的毒性。此外,白藜芦醇和姜黄素配伍的复合纳米药与阿霉素联用,可增强阿霉素对卵巢癌的疗效,同时降低阿霉素的用量^[20]。因此,白藜芦醇纳米复合药在克服肿瘤治疗抵抗方面显示出良好的疗效。此外,上述研究也证明,天然成分与化疗药、天然成分与天然成分之间的分子配伍在克服肿瘤治疗抵抗方面均具有潜在的临床应用价值。

3.5 其他分子配伍复合制剂

雷公藤甲素是从植物雷公藤的根、叶、花及果实

中提取的一种环氧二萜内脂化合物。Wu 等^[21]研发了一种阿霉素和雷公藤甲素配伍的纳米新药,该药在口腔鳞癌中显示出阿霉素和雷公藤甲素二者协同增效的作用。

黄芩素为中国传统中药黄芩中的小分子抗肿瘤活性成分,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等作用。研究显示,紫杉醇/黄芩素纳米复合药克服了肺癌对紫杉醇的耐药,同时发挥了黄芩素和紫杉醇二者协同增效的作用^[22]。吉西他滨/黄芩素纳米复合药显著增强了吉西他滨对胰腺癌的疗效^[23]。

水飞蓟素是从菊科植物水飞蓟的干燥果实中提取的一种小分子活性成分,难溶于水。研究显示,卡巴他赛/水飞蓟素纳米复合药增强了卡巴他赛对前列腺癌的疗效^[24]。阿霉素/水飞蓟素纳米复合药增强了阿霉素对肝细胞癌的疗效,同时减轻了阿霉素对心肌的毒性^[25]。

综上所述,根据肿瘤耐药的病理病机,中医学者探索并发现多种能增强抗肿瘤药物敏感性或逆转肿瘤耐药的药物(表 1),其进一步分子配伍形成的复方制剂在抗肿瘤治疗抵抗方面展现出光明的前景。

表1 具有增强抗肿瘤药物敏感性或逆转耐药的中药活性成分

中药名称	主要来源	作用肿瘤
榄香烯	温郁金(温莪术)	肺癌 ^[4] 、乳腺癌 ^[4] 、大肠癌 ^[4] 、神经胶质瘤 ^[4]
姜黄素	姜黄	肺癌 ^[4] 、大肠癌 ^[4] 、前列腺癌 ^[4] 、胃癌 ^[4] 、宫颈癌 ^[4] 、卵巢癌 ^[15]
白藜芦醇	虎杖、桑葚、花生、葡萄等	乳腺癌 ^[4] 、大肠癌 ^[4] 、口腔鳞癌 ^[4] 、肾癌 ^[4] 、卵巢癌 ^[20] 、神经胶质瘤 ^[18]
PHY906	黄芪、甘草、芍药、大枣	大肠癌 ^[7] 、肝癌 ^[8]
雷公藤甲素	雷公藤	口腔鳞癌 ^[21]
水飞蓟素	水飞蓟	前列腺癌 ^[24] 、肝癌 ^[25]
黄芩素	黄芩	肺癌 ^[22] 、胰腺癌 ^[23]

4 结语

当前,中西医结合“分子配伍”在克服肿瘤治疗抵抗方面展现了巨大的潜力和优势。但作为一种新模式研制的现代中药其发展才刚刚起步,目前的研究多数停留在体外和体内实验中,且存在技术相对不成熟、质量参差不齐等问题。因此,未来还需进一步研究和探索:1)建立工艺完善、品质可控的质量标准平台,以优化其克服肿瘤抵抗的能力;2)进行大样本的临床研究,评估其疗效和安全性,以加快其向临床转化;3)继续吸收传统中医药的精华,同时利用现代医学的先进技术,研发中西医结合“分子配伍”的现代中药制剂,以加快中药现代化的进程。

参考文献

[1] Lim ZF, Ma PC. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy[J]. J Hem-

atol Oncol, 2019, 12(1):134.

[2] Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer[J]. Nature, 2019, 575(7782):299-309.

[3] Huan L, Guo T, Wu Y, et al. Hypoxia induced LUCAT1/PTBP1 axis modulates cancer cell viability and chemotherapy response[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):11.

[4] 张文政, 黄星星, 陈碧, 等. 中西医结合防治肿瘤耐药的研究进展[J]. 科学通报, 2020, 65(18):1845-1856.

[5] 朱盼, 李泽庚, 董昌武. 肺癌中医证型研究概况[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(3):91-93.

[6] Zhang JH, Zhu Y, Fan XH, et al. Efficacy-oriented compatibility for component-based Chinese medicine[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(6):654-658.

[7] Lam W, Jiang Z, Guan F, et al. The number of intestinal bacteria is not critical for the enhancement of antitumor activity and reduction of intestinal toxicity of irinotecan by the Chinese herbal medicine PHY906 (KD018)[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, (14):490.

- [8] Lam W, Jiang Z, Guan F, et al. PHY906(KD018), an adjuvant based on a 1800-year-old Chinese medicine, enhanced the anti-tumor activity of Sorafenib by changing the tumor microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2015, (5):9384.
- [9] Zhai B, Zeng Y, Zeng Z, et al. Drug delivery systems for elemene, its main active ingredient β -elemene, and its derivatives in cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, (13):6279-6296.
- [10] Chen P, Li X, Zhang R, et al. Combinative treatment of β -elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transformation[J]. *Theranostics*, 2020, 10(11):5107-5119.
- [11] Guo HQ, Zhang GN, Wang YJ, et al. β -Elemene, a compound derived from *Rhizoma zedoariae*, reverses multidrug resistance mediated by the ABCB1 transporter[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2):858-866.
- [12] Zhang J, Zhang H, Chen L, et al. β -elemene reverses chemoresistance of breast cancer via regulating MDR-related microRNA expression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(6):2027-2037.
- [13] Zeng YY, Zeng YJ, Zhang NN, et al. The Preparation, determination of a flexible complex liposome co-loaded with cabazitaxel and β -elemene, and animal pharmacodynamics on paclitaxel-resistant lung adenocarcinoma[J]. *Molecules*, 2019, 24(9):1697.
- [14] Yang H, Huang S, Wei Y, et al. Curcumin enhances the anticancer effect of 5-fluorouracil against gastric cancer through down-regulation of COX-2 and NF- κ B signaling pathways[J]. *J Cancer*, 2017, 8(18):3697-3706.
- [15] Hu Y, Ran M, Wang B, et al. Co-delivery of docetaxel and curcumin via nanomicelles for enhancing anti-ovarian cancer treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, (15):9703-9715.
- [16] Xiao B, Si X, Han MK, et al. Co-delivery of camptothecin and curcumin by cationic polymeric nanoparticles for synergistic colon cancer combination chemotherapy[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(39):7724-7733.
- [17] Uzawa K, Amelio AL, Kasamatsu A, et al. Resveratrol targets urokinase-type plasminogen activator receptor expression to overcome cetuximab-resistance in oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):12179.
- [18] Xu H, Jia F, Singh PK, et al. Synergistic anti-glioma effect of a co-loaded nano-drug delivery system[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, (12):29-40.
- [19] Zhang L, Zhu K, Zeng H, et al. Resveratrol solid lipid nanoparticles to trigger credible inhibition of doxorubicin cardiotoxicity[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, (14):6061-6071.
- [20] Fatease AA, Shah V, Nguyen DX, et al. Chemosensitization and mitigation of Adriamycin-induced cardiotoxicity using combinational polymeric micelles for co-delivery of quercetin/resveratrol and resveratrol/curcumin in ovarian cancer[J]. *Nanomedicine*, 2019, (19):39-48.
- [21] Wu B, Lu ST, Zhang LJ, et al. Codelivery of doxorubicin and triptolide with reduction-sensitive lipid-polymer hybrid nanoparticles for in vitro and in vivo synergistic cancer treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, (12):1853-1862.
- [22] Wang W, Xi M, Duan X, et al. Delivery of baicalein and paclitaxel using self-assembled nanoparticles: synergistic antitumor effect in vitro and in vivo[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, (10):3737-3750.
- [23] Lu Z, Su J, Li Z, et al. Hyaluronic acid-coated, prodrug-based nanostructured lipid carriers for enhanced pancreatic cancer therapy[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43(1):160-170.
- [24] Mahira S, Kommineni N, Husain GM, et al. Cabazitaxel and silybin in co-encapsulated cationic liposomes for CD44 targeted delivery: A new insight into nanomedicine based combinational chemotherapy for prostate cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110:803-817.
- [25] Li Y, Yang D, Wang Y, et al. Co-delivery doxorubicin and silybin for anti-hepatoma via enhanced oral hepatic-targeted efficiency[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, (14):301-315.

(2021-03-02 收稿)

(编辑: 孙喜佳 校对: 武斌)

作者简介

张文政 专业方向为中西医结合防治肿瘤耐药的相关性研究。

E-mail: 1509037357@qq.com

