

纳米靶向给药在三阴性乳腺癌治疗中的研究进展

孙利, 孙谦, 江浩

(蚌埠医学院第一附属医院, 安徽 蚌埠 233004)

摘要:近年来纳米医学作为交叉学科在肿瘤治疗中的运用进展迅速, 纳米粒(nanoparticles, NPs)介导的靶向给药系统(drug delivery systems, DDS)已成为研究热点, 其在肿瘤治疗中的关键方面是利用纳米载体靶向分子识别标记选择性地靶向肿瘤细胞, 而不会对正常细胞或器官造成伤害。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)由于其特殊的分子分型, 治疗困难, 国际上虽无针对性的指南, 但随着个性化肿瘤药物的快速发展, 纳米给药平台为 TNBC 模块化、个性化治疗提供了更多的选择。全文讨论 DDS 在 TNBC 治疗中的进展。

关键词:纳米药物; 三阴性乳腺癌; 靶向治疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)12-1029-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.12.B004

Research Progress on Nano-targeted Drug Delivery in Treatment of Triple Negative Breast Cancer

SUN Li, SUN Qian, JIANG Hao

(The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233004, China)

Abstract: The application of nanomedicine as an interdisciplinary approach in cancer treatment has progressed rapidly in recent years. Nanoparticle(NP)-mediated drug delivery system(DDS) has become a research hot spot in cancer therapy, which targets molecular markers on the surface of tumor cells to minimize the side effects on normal cells or organs. The triple negative breast cancer(TNBC) as a special type of breast cancer has become a challenge for convenient therapies; however, the rapid development of nanomedical platform for drug delivery provides more options for personalized treatment for TNBC. This article focuses on the progress of DDS in the treatment of TNBC.

Subject words: nanomedicine; TNBC; targeted therapy

乳腺癌(breast cancer, BC)已成为女性最常见的癌症之一, 每年约有 100 万新发病例。TNBC 虽仅占所有乳腺癌的 12%~17%, 由于缺乏 ER、PR、Her-2 受体的表达, 比其他亚型乳腺癌更具侵袭性^[1-2]。内分泌治疗及传统靶向化疗药物作用有限, 手术也只有在早期诊断的情况下才有效, 因此, 急需寻找一种新的治疗策略。随着纳米医学的发展, 许多研究者致力于纳米介导的靶向给药系统(DDS)的研究, 利用 TNBC 细胞表面的分子生物学靶点, 如表皮生长因

子(EGF)、转铁蛋白、叶酸、精氨酸甘氨酸等的受体, 通过配体靶向特定的肿瘤位点, 从而减少副作用, 提高疗效^[3]。现对近年来纳米制剂及靶向方式在 TNBC 治疗方面的进展与挑战进行归纳总结, 为纳米医学在肿瘤治疗的选择提供新方法和思路。

1 纳米药物载体的不同形式

纳米药物是纳米技术应用于生物医学领域的主要形式, 其中用于治疗疾病的尺寸主要为 100~200nm。与传统肿瘤治疗相比, 这种智能的、高度工程化的纳米粒子在被动或主动靶向药物方面有很多优势: 较高的生物利用度、生物相容性和多功能性,

基金项目: 安徽高校自然科学研究项目重点项目(KJ2019A0309)

通信作者: 江浩, 主任, 主任医师, 硕士; 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤放疗科, 安徽省蚌埠市长淮路 287 号(233004); E-mail: jianghao1223@163.com

收稿日期: 2020-06-24; **修回日期:** 2020-09-02

可用于多模式治疗^[4]。

1.1 聚合物纳米颗粒

聚合物 NPs (polymer nanoparticles, PNPs) 是粒径为几百纳米的生物可降解的、无毒的胶体颗粒, 由有机高分子材料与不同的纳米级单元经过各种方式形成的新型复合物。这些 NPs 通常是通过将不同的聚合物结合而形成的, 使用的聚合物可以是天然产物也可以是合成聚合物, 抑癌药物可通过表面吸附、化学偶联或封装到聚合物表面能够实现特定的化学和生物功能。基于聚合物的纳米颗粒作为 DDS 用于癌症治疗已被大量研究。Jin 等^[5]最近报道了一种基于共轭的光动力疗法的聚合物纳米颗粒用于 TNBC 治疗, 研究表明, 发光的共轭 PNPs 在光照射下可以产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 他们以聚[2-甲氧基-5-(2-乙基己氧基)-1,4-苯乙烯]为光敏剂合成了环精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸修饰的聚合物纳米粒, 可以有选择地杀死整合素 $\alpha v \beta 3$ 过表达的 TNBC 细胞。

1.2 脂质体

脂质体是通过加入一个或多个磷脂双层膜形成的球形囊泡的特殊的磷脂纳米颗粒, 用于包裹和递送小分子药物。由于其独特的形态, 通常疏水性的治疗剂被封装在磷脂双层膜中, 并通过可调节的持续释放以改进药物沉积和暴露, 为改善小分子化疗的毒性和治疗窗口提供了手段^[6]。有研究表明白藜芦醇负载的固体脂质纳米颗粒 (Res-SLNs) 可促进 Bax/Bcl-2 的表达, 而减少 cyclinD1 和 c-Myc 的表达, 对 MDA-MB-231 细胞的增殖及侵袭迁移有明显的抑制作用。

1.3 无机纳米材料

1.3.1 金纳米颗粒

近十年来, 金纳米颗粒 (gold nanoparticles, GNs) 在医学领域的应用得到了大量的研究, GNs 具有低毒性和非免疫原性, 合成方法简单, 尺寸、形状和表面修饰容易控制, 成为极具吸引力的药物递送候选材料。Hossen 等^[8]证明 GNPs 可通过诱导活化肿瘤相关的成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs) 脂肪生成基因 (如 FASN、SREBP2 和 FABP3) 的表达来提高细胞中的脂质含量, 从而将活化的 CAFs 转化为静止。另一方面, 利用 GNs 作为载体提高靶向效果的研究日益增多, Li 团队开发了一种金纳米药物载体, 以 Her-2 受体为靶点, 将基因治疗、

热疗和免疫治疗结合起来建立了一种基于金纳米壳的 sirna@cpg@Gold-Nanoshell 药物传递系统, 体外和体内的结果都表明, 药物给药系统的多种治疗效果优于单一治疗^[9]。

1.3.2 碳量子点

碳量子点 (carbon dots, CDs) 是一种很有前途的材料, 尺寸极小在 10nm 以下, 具有较高的面积体积比^[10]。与其他量子点半导体材料相比, CDs 具有优良的生物学特点: 如亲水性、低毒、化学稳定性和良好的生物相容性, 因此, 碳量子点作为新兴材料相较于金属量子在药物传递方面有极大的发展潜力。Ju 等^[11]报道了 CDs 介导的锁核酸 (locked nucleic acid, LNA) 抑制剂对病毒 miRNAs 的特异性抑制, 结果证明了利用 CDs 传递 miRNA 靶向病毒性癌症的可行性。具体来说, 通过 cdot-lnas 的组合降低卡波西肉瘤相关疱疹病毒 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) miR-K12-1、miR-K12-4 和 miR-K12-11 的水平, 从而使 KSHV 相关的原发性积液性淋巴瘤 (PEL) 细胞的增殖能力降低及移植小鼠模型中寿命延长。

1.4 其他形式

PNPs 除上述外还有其他不同形式, 如树状分子, 聚合物胶束, 水凝胶, 半导体纳米颗粒, 氧化铁纳米颗粒等, 虽然纳米颗粒已显示出其强大的靶向能力, 问题依然存在: 如 PNPs 的尺寸仍然在几百纳米左右, 从而影响生物分布; 以脂基纳米为载体的化疗药物递送主要通过肠外途径给予, 用于连接配体的连接物包含阳离子成分, 从而导致免疫应答; 金纳米颗粒细胞毒性较低却不易降解; 另外目前关于 CDs 只有很少的研究在进行, 还需更深的探索。

2 纳米药物对 TNBC 的靶向治疗方式

肿瘤靶向给药可以通过被动靶向或主动靶向及物理化学靶向的方式来实现。主动靶向主要针对 EGFR 和 VEGF 受体等, 物理化学靶向主要包括 pH 导向、磁导向、热靶向及其他。无论是被动靶向还是主动靶向, 在产生低副作用的同时均可产生较强的治疗效果^[12-13]。

2.1 被动靶向

肿瘤中的微血管渗漏增加和淋巴功能受损^[14]是靶向肿瘤探索较广泛的领域, 被动靶向主要依靠渗透和保留效应 (enhanced permeability and retention

effect, EPR), 利用相邻肿瘤细胞间较大的间质间隙导致的内皮细胞微血管通透性增加而促进载药纳米载体进入肿瘤^[15]。这种增强的 EPR 效应允许更大的药物积累和更长的药物暴露时间。纳米粒的大小对 EPR 效应至关重要, 通常粒径小于 200nm 更适用, 小于 50nm 的纳米粒反而会发生外渗^[16]。然而即使是在高 EPR 肿瘤中, 仅部分 NPs 药物能到达肿瘤, 一方面这可能是由于 NPs 通过肿瘤血管外渗的高度随机性造成的, 另外有些纳米粒易被网状内皮系统捕获, 沉积在肝、脾、淋巴组织中, 致使大部分的 NPs 被清除。主动靶向能解决上述问题。

2.2 主动靶向

增强纳米药物在肿瘤中的渗透和保留的一个重要策略是添加一种特殊结合的分子, 通过增加与受体化合物的亲和力, 从而使材料获得理想功能成为可能^[17-18]。在受体介导的纳米载体靶向细胞摄取的过程中, 与细胞表面形成紧密的粘附^[19]。

2.2.1 表皮生长因子受体靶向

表皮生长因子受体(EGFR)是一种跨膜糖蛋白, 由细胞外配体结合域、跨膜域和具有酪氨酸激酶活性的细胞内域构成。EGFR 蛋白在乳腺癌中有不同程度的过表达, 尤其是在 TNBC 中, 频率从 13%~78%不等^[20]。配体与 EGFR 胞外结构域结合, 导致胞内结构域多个酪氨酸残基磷酸化, 被认为是 TNBC 中 EGFR 抑制剂的一个有吸引力的治疗靶点。Roncato 等^[21]使用亲和素-核酸-纳米(avidin-nucleic-acid-nano-assemblies, ANANAS)组装系统, 定量比较抗 EGFR 抗体(西妥昔单抗)靶向的 NPs 和相应的抗体药物偶联(antibody-drug conjugates, ADC), 通过评估发现西妥昔单抗与 ANANAS 的结合促进了更有效的 EGFR 依赖的囊泡介导的内化, 同时与 ADC 相比, 西妥昔单抗引导下携带阿霉素的 ANANAS 在体内外更具细胞毒性。

2.2.2 血管内皮生长因子(VEGF)受体靶向

实体恶性肿瘤的生长必须依靠一个可促进血管生成的网络的建立以提供氧气和营养物质。TNBC 患者肿瘤中血管内皮生长因子(VEGF)的表达明显高于非 TNBC 患者, Balakrishnan 团队用金纳米粒携带槲皮素通过靶向 MCF-7 与 MDA-MB-231 中 EGFR/VEGFR-2 信号通路抑制了乳腺癌细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成和转移^[22]。Solca 和他的同事发明了一种技

术, 将细胞信号或血管生成抑制剂, 特别是 VEGF 受体的抑制剂与极光激酶抑制剂结合起来治疗实体肿瘤并取得了显著成效。Pham 等^[23]发现一种含有喜树碱的纳米药物结合物 (formerly IT-101, CRLX101) 可以经久有效地抑制 MDA-MB-231 中的缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α), 以补充和改善同时进行的抗血管生成治疗, 可能是一种有希望的转移性乳腺癌治疗策略。

2.2.3 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 受体靶向

在基因治疗中, 小干扰 RNA (siRNA) 已成为研究热点。由 21~23 个核苷酸组成的 siRNA 分子可以与靶基因结合, 利用互补序列降解靶信使 RNA, 以沉默与肿瘤预后不良相关的各种靶基因产生治疗效果。近年来 siRNA 在许多肿瘤, 包括膀胱癌、肺癌、卵巢癌和前列腺癌等的应用都取得了较好的进展^[24]。SiRNA 纳米颗粒临床治疗各种实体肿瘤的成功, 为其在 TNBC 的应用铺平了道路。这些治疗 TNBC 的研究主要集中在三个方面: 抑制细胞周期成分、抑制 EMT、提高化疗疗效。FOXO1 是一种调节细胞周期的转录因子, 主要诱导 G₁→S 和 G₂→M 的转换, 在最近的一项研究中, Hamurcu 等^[25]证明了 FOXO1 在许多 TNBC 细胞系中过表达, 通过 RNA 干扰(RNA interference, RNAi) 下调 FOXO1 显著抑制了细胞增殖、迁移、侵袭和诱导凋亡。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在多种致癌过程中发挥了重要作用, 包括 EMT、肿瘤的转移和耐药, 已成为治疗 TNBC 等异质性复杂恶性肿瘤的可靠药理靶点。DANCR 是一种与肿瘤增殖和侵袭相关的长链非编码 RNA, Vaidya 等^[26]实现了纳米颗粒介导的 lncRNA DANCR 的 RNA 干扰对 TNBC 的有效治疗, 靶向肿瘤的 RGD-PEG-ECO/siDANCR 纳米颗粒是通过多功能氨基脂质将上述几种成分自组装而成, 经 RGD-PEG-ECO/siDANCR 纳米颗粒处理的 MDA-MB-231 和 BT549 细胞, 在长达 7 天的时间里, DANCR 的表达出现了 80%~90% 的沉默, 显著降低了肿瘤侵袭迁移及细胞增殖能力, 有力地证明了 siRNA 的高效传递。

2.3 物理化学靶向

除了主动靶向、被动靶向外, 物理化学靶向给药逐渐成为研究热点。其靶向原理是利用某些物理化

学方法使靶向制剂在特定部位发挥药效。常用的靶向为:PH 靶向、磁靶向和热靶向。

2.3.1 PH 靶向

由于肿瘤组织中缺氧以及血管系统不完善,肿瘤细胞通过异常的能量代谢和特异性蛋白质的调节形成和维持细胞外酸性微环境。因此,可以设计出依赖酸性环境释放药物的载体系统,使之作用于特定的肿瘤部位而减少对正常组织的伤害^[27]。Lu 团队制备出一种基于聚乳酸的纳米载药平台,EGFR 抑制剂埃洛替尼与伽马分泌酶抑制剂(gamma secretase inhibitor, GSI-DAPT) 被嵌入纳米粒核心,以抑制 Notch 信号的激活。为了达到肿瘤靶向给药的目的,在双载的纳米聚合物表面添加一种 CF 肽,这种 CF 肽是通过将两个分离肽肿瘤归巢肽(tumor-homing peptide, CREKA)和细胞穿透肽(cell penetrating peptide, F3)通过 PH 敏感的脲键结合在一起而设计的,从而封闭了 F3 的肿瘤非特异性。然而,纳米颗粒到达肿瘤部位后,由于肿瘤特有的酸性环境,PH 敏感链被打破,F3 肽的结合解除,从而穿透肿瘤细胞,实现体内外靶向效应的验证^[28]。肿瘤的发生发展是肿瘤细胞和它周围环境相互作用的结果,因此,针对肿瘤微环境的特点制定治疗策略是很好的研究方向。

2.3.2 磁靶向

超顺磁纳米粒子在外磁场的作用下可做定向移动,因此,在肿瘤外部设置磁场装置,利用纳米粒子的磁性能增强纳米药物的靶向能力^[29]。超顺磁氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)因其内在固有磁性及良好的生物安全性,相比其他磁性纳米颗粒而言在纳米医学领域显示出广泛的应用价值。Sang 等^[30]开发了一种通过磁性作用增强 EPR 效应的纳米靶向系统(mPEG-HA/CSO-SS-Hex/SPION/GA),该纳米体系由三层组成:外层为单胺化聚乙二醇连接的透明质酸(mPEG-HA),可靶向乳腺癌细胞中的 CD44 受体;中间层由二硫键结合的十六醇(Hex)和壳寡糖(CSO)组成,通过还原反应控制药物释放;核心层为 SPIO;对其进行了表征以及在细胞毒性、药代动力学和体内抗肿瘤活性方面进行了研究。结果表明 mPEG-HA/CSO-SS-Hex/SPION/GA 是一种尺寸合适、反应灵敏的优良纳米体系,它可以在肿瘤部位聚集,对 TNBC 有很好的治疗效果。该系统完整的诠释了纳米多模式靶向的要义,将磁靶向与 EPR

效应及主动靶向自然结合,为将来磁性纳米粒的应用提供了新的思路。

2.3.3 热靶向

肿瘤热靶向是指通过提高肿瘤局部温度,一方面使肿瘤血管通透性增高,另外通过热激使细胞膜的流动性发生变化,从而增加药物浓度^[31]。因此,通过对产热纳米载药材料的修饰,可以实现药物在高温条件下的定点释放。Mu 等^[32]设计了一个由金纳米颗粒涂层多孔硅微粒子(AuPSM)组成的平台,该平台还装有多西紫杉醇胶束(mDTX),该药物可抑制热休克蛋白 HSP27 的表达,从而增加 TNBC 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)对热刺激的敏感性。一旦纳米载药系统到达肿瘤组织,DTX 胶束就从微粒子中释放出来,另外在近红外的刺激下,AuPSM 可向肿瘤微环境提供高温条件。结果表明联合治疗处理的 MDA-MB-231 和 SUM159 TNBC 细胞微球体形成显著降低,同时也完全抑制了 SUM159 原位肿瘤的生长和 4T1 肿瘤的转移。该研究不仅通过高温加强了 EPR 效应,而且实现了热疗和化疗的结合。

2.4 纳米靶向治疗的限制

如被动靶向依赖 EPR 效应导致有效药物浓度太低,主动靶向中大多数抗 EGFR 治疗反应性的临床试验并没有考虑到 TNBC 中 EGFR 基因的突变状态,EGFR 的扩增或激活突变报道很少,蛋白过表达的潜在机制尚未明确;siRNA 的治疗方法的主要局限性是核酸酶的快速降解和全身给药后的肾脏清除,以及较低的细胞内摄取率和血液中有限的稳定性限制了 siRNA 的应用;物理化学靶向作为辅助手段目前尚处于探索阶段。

3 纳米靶向给药与其他主流治疗方式的联合

以上以化疗为主线对纳米靶向给药中纳米载体的形式及作用方式进行了阐述,近年来纳米技术联合放疗、免疫治疗在 TNBC 的治疗中取得了突飞猛进的发展。

3.1 纳米靶向给药联合放疗

在乳腺癌的治疗中,放射治疗作为主要治疗或与手术、化疗联合的辅助治疗方式,其对癌症治疗的目标是提供足量的局部辐射剂量以使肿瘤得到有效

控制。然而,由于肿瘤和周围正常组织的能量吸收特性相似,高剂量放疗对周围健康组织的损伤不可避免。因此,如何提高肿瘤细胞对放射线的敏感性及其特异性,同时减少放疗带来的副作用,随着纳米技术的发展有望为这些挑战带来有效的解决方案。Her 等^[33]通过将金纳米颗粒(AuNPs)与喷他脒(pentamidine)结合来增强 TNBC 的放疗效果。研究发现单独使用 PEG-AuNPs 在 MDAMB-231 和 MDA-MB-436 两种细胞系中放射增敏比 (Ser) 分别达到 1.26 和 1.15。与喷他脒联合使用时,经 500 μ M PEG-AuNPs 和 20 μ M 喷他脒处理 24 小时后 MDA-MB-231 的 Ser 达到 1.55,且 DNA 双链断裂数量增加,通过物理和生物途径的双重作用促使联合处理组的 MDA-MB-231 的放射治疗效果更好。DDS 在放疗中的运用,不仅解决了放疗后局部未控及副作用的问题,还能提高药物的生物利用度,实现放化疗结合的目的。

3.2 纳米靶向给药联合免疫治疗

近年来,越来越多的数据证明免疫治疗在乳腺癌患者长期生存率及对标准疗法的反应方面起重要作用^[34]。基于纳米技术的乳腺癌免疫疗法有广阔的应用前景。Chen 等^[35]通过建立一个对肿瘤酸性环境应答的纳米递送系统(NP-siCD47/CCL25),可以在肿瘤基质中连续释放 CCL25 和 CD47 小干扰 RNA (siRNA)进入肿瘤细胞,进而证明在小鼠 TNBC 模型中,肿瘤内递送 CCL25 可以促进 CCR9⁺ T 细胞的浸润,增强 CD47 靶向免疫治疗。有效的癌症免疫治疗依赖于肿瘤特异性抗原呈递细胞 (APCs) 的强力激活。包裹在纳米颗粒内的免疫激动剂可以被递送到肿瘤部位,产生强大的抗肿瘤免疫反应,并且以最小的脱靶扩散。基于特定肿瘤的免疫环境选择疫苗来传递肿瘤特异性新抗原和或免疫调节剂的个性化医疗策略正在迅速发展。Liu 等^[36]研究表明将编码肿瘤抗原 MUC1 的 mRNA 疫苗传递到淋巴结中的树突状细胞(DCs),以激活和扩增肿瘤特异性 T 细胞。另外将一种抗 CTLA-4(细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4) 单克隆抗体与 mRNA 疫苗联合使用以增强抗肿瘤作用。体内研究表明,以树突状细胞上甘露糖受体为靶点的 NP-mRNA 疫苗可在淋巴结树突状细胞成功表达肿瘤抗原;NP 疫苗可诱导对 TNBC 的 4T1 细胞产生强的抗原特异性的 T 淋巴细胞毒性反应,而疫苗与抗 CTLA-4 单克隆抗体联合免疫治疗,相

对于疫苗或单克隆抗体可显著增强抗肿瘤免疫应答。纳米医学与现代乳腺癌免疫治疗的结合,使我们更接近乳腺癌预防及治疗的目标。

4 问题与展望

以纳米材料为载体的各种药物系统被开发利用,不断为肿瘤治疗提供新的治疗策略,纳米靶向药物的建立给 TNBC 的攻克带来了无限可能。纳米医学作为一个新兴的交叉学科,还需要克服很多困难。如每种药物都需要定制独特的连接体,这使得将靶点与适当的药物分子相匹配连接变得困难,也使得对目标位点的药物释放的快慢和剂量的把握成为一个难点。总之,虽然纳米颗粒已显示出其通过靶向乳腺癌而非正常细胞来定位和递送化疗药物的优秀能力,但大多数基于纳米颗粒的药物递送系统仍处于开发的早期阶段,其临床应用仍然具有挑战性。

参考文献:

- [1] Lee KL, Kuo YC, Ho YS, et al. Triple-negative breast cancer: current understanding and future therapeutic breakthrough targeting cancer stemness [J]. *Cancers*, 2019, 11 (9): 1334.
- [2] Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 176–198.
- [3] Liyanage PY, Hettiarachchi SD, Zhou Y, et al. Nanoparticle-mediated targeted drug delivery for breast cancer treatment [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2): 419–433.
- [4] Ding C, Li Z. A review of drug release mechanisms from nanocarrier systems [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 76: 1440–1453.
- [5] Jin G, He R, Liu Q, et al. Theranostics of triple-negative breast cancer based on conjugated polymer nanoparticles [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10 (13): 10634–10646.
- [6] Haider M, Abidin SM, Kamal L, et al. Nanostructured lipid carriers for delivery of chemotherapeutics: a review [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(3): 288.
- [7] Wang W, Zhang L, Chen T, et al. Anticancer effects of resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles on human breast cancer cells [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1814.
- [8] Hossen MN, Rao G, Dey A, et al. Gold nanoparticle transforms activated cancer-associated fibroblasts to quiescence [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(29): 26060–26068.
- [9] Zhang J, Zhao T, Han F, et al. Photothermal and gene

- therapy combined with immunotherapy to gastric cancer by the gold nanoshell-based system[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1):80.
- [10] Singh I, Arora R, Dhiman H, et al. Carbon quantum dots: Synthesis, characterization and biomedical applications[J]. *Turk J Pharm Sci*, 2018, 15(2):219–230.
- [11] Ju E, Li T, Liu Z, et al. Specific inhibition of viral micrornas by carbon dots-mediated delivery of locked nucleic acids for therapy of virus-induced cancer [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(1):476–487.
- [12] Theek B, Baues M, Gremse F, et al. Histidine-rich glycoprotein-induced vascular normalization improves epr-mediated drug targeting to and into tumors [J]. *J Control Release*, 2018, 282:25–34.
- [13] Mahalunkar S, Yadav AS, Gorain M, et al. Functional design of ph-responsive folate-targeted polymer-coated gold nanoparticles for drug delivery and in vivo therapy in breast cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14:8285–8302.
- [14] Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs[J]. *Cancer Res*, 1986, 46(12 Pt 1):6387–6392.
- [15] Park J, Choi Y, Chang H, et al. Alliance with epr effect: Combined strategies to improve the epr effect in the tumor microenvironment[J]. *Theranostics*, 2019, 9(26):8073–8090.
- [16] Dinanuer N, Balthasar S, Weber C, et al. Selective targeting of antibody-conjugated nanoparticles to leukemic cells and primary t-lymphocytes [J]. *Biomaterials*, 2005, 26 (29): 5898–5906.
- [17] Peng S, Dang B, Zhou Y, et al. Functionalized tio2 nanoparticles tune the aggregation structure and trapping property of polyethylene nanocomposites [J]. *J Physical Chemistry C*, 2016, 120(43):24754–24761.
- [18] Chatterjee U, Jewrajka SK, Guha S. Dispersion of functionalized silver nanoparticles in polymer matrices: stability, characterization, and physical properties [J]. *Polymer Composites*, 2009, 30(6):827–834.
- [19] Fan X, Zhang W, Hu Z, et al. Facile synthesis of rgd-conjugated unimolecular micelles based on a polyester dendrimer for targeting drug delivery [J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(5):1062–1072.
- [20] Nakai K, Hung MC, Yamaguchi H. A perspective on anti-egfr therapies targeting triple-negative breast cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(8):1609–1623.
- [21] Roncato F, Rruqa F, Porcu E, et al. Improvement and extension of anti-egfr targeting in breast cancer therapy by integration with the avidin-nucleic-acid-nano-assemblies [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4070.
- [22] Balakrishnan S, Bhat FA, Raja Singh P, et al. Gold nanoparticle-conjugated quercetin inhibits epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis and invasiveness via egfr/vegfr-2-mediated pathway in breast cancer [J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(6):678–697.
- [23] Pham E, Yin M, Peters CG, et al. Preclinical efficacy of bevacizumab with crlx101, an investigational nanoparticle–drug conjugate, in treatment of metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(15):4493.
- [24] Yue XL, Dai ZF. Liposomal nanotechnology for cancer theranostics[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(12):1397–1408.
- [25] Hamurcu Z, Ashour A, Kahraman N, et al. Foxm1 regulates expression of eukaryotic elongation factor 2 kinase and promotes proliferation, invasion and tumorigenesis of human triple negative breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13):16619–16635.
- [26] Vaidya AM, Sun Z, Ayat N, et al. Systemic delivery of tumor-targeting sirna nanoparticles against an oncogenic lncrna facilitates effective triple-negative breast cancer therapy[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(3):907–919.
- [27] Hu C, Cun X, Ruan S, et al. Enzyme-triggered size shrink and laser-enhanced no release nanoparticles for deep tumor penetration and combination therapy[J]. *Biomaterials*, 2018, 168:64–75.
- [28] Wan X, Liu C, Lin Y, et al. Ph sensitive peptide functionalized nanoparticles for co-delivery of erlotinib and dapt to restrict the progress of triple negative breast cancer [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1):470–480.
- [29] Cicha I, Lyer S, Janko C, et al. Magnetic nanoparticles for medical applications[J]. *Nanomedicine(Lond)*, 2017, 12(8): 825–829.
- [30] Sang M, Han L, Luo R, et al. Cd44 targeted redox-triggered self-assembly with magnetic enhanced epr effects for effective amplification of gambogic acid to treat triple-negative breast cancer[J]. *Biomater Sci*, 2019, 8(1):212–223.
- [31] Datta NR, Krishnan S, Speiser DE, et al. Magnetic nanoparticle-induced hyperthermia with appropriate payloads: Paul ehrlich’s “magic (nano)bullet” for cancer theranostics?[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 50:217–227.
- [32] Mu C, Wu X, Zhou X, et al. Chemotherapy sensitizes therapy-resistant cells to mild hyperthermia by suppressing heat shock protein 27 expression in triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(19):4900–4912.
- [33] Her S, Cui L, Bristow RG, et al. Dual action enhancement of gold nanoparticle radiosensitization by pentamidine in triple negative breast cancer[J]. *Radiat Res*, 2016, 185(5): 549–562.
- [34] Emens LA. Breast cancer immunotherapy: facts and hopes [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(3):511–520.
- [35] Chen H, Cong X, Wu C, et al. Intratumoral delivery of ccl25 enhances immunotherapy against triple-negative breast cancer by recruiting ccr9 (+) t cells [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(5):eaax4690.
- [36] Liu L, Wang Y, Miao L, et al. Combination immunotherapy of muc1 mrna nano-vaccine and ctla-4 blockade effectively inhibits growth of triple negative breast cancer [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(1):45–55.