

胶束传递系统逆转肿瘤多药耐药的研究进展

刁媛媛^{1,2}, 韩 旻¹, 陈大为^{2*}, 高建青^{1*}

(1. 浙江大学药物制剂研究所, 浙江 杭州 310058; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 肿瘤多药耐药是目前肿瘤治疗的一大障碍。研究采用药物传递系统如胶束、脂质体、纳米粒等, 以逆转多药耐药, 显示其安全可靠, 并具有良好的应用前景。本文重点综述了药物传递系统中的聚合物胶束逆转多药耐药的研究结果及其可能的作用机制。随着研究的深入, 药物传递系统在逆转肿瘤多药耐药的研究领域将发挥更加重要的作用。

关键词: 药物传递系统; 多药耐药; 胶束; 脂质体; 纳米粒

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 07-0710-06

Progress in the study of micelle delivery system reversing multidrug resistance

DIAO Yuan-yuan^{1,2}, HAN Min¹, CHEN Da-wei^{2*}, GAO Jian-qing^{1*}

(1. Institute of Pharmaceutics, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Zhejiang 310058, China;

2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Multidrug resistance (MDR) of cancer cells to anti-tumor drugs remains a major impediment to successful chemotherapy. There has been an increasing interest in the studies of the mechanism and reverse of the MDR. Being a reliable and safe way to reverse MDR, drug delivery systems (DDS) such as micelle, liposome and nanoparticle, represent a promising prospect both in research and application in recent years. On the basis of recent studies, the effect and mechanism of micelles on reversing MDR are reviewed. And it is anticipated that DDS could contribute greatly to reversing MDR in the future.

Key words: drug delivery system; multidrug resistance; micelle; liposome; nanoparticle

在肿瘤的临床治疗中, 化学治疗占有非常重要的地位, 然而肿瘤细胞对化疗药物所产生的多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 是导致其临床治疗失败的重要原因。MDR是肿瘤细胞免受药物攻击的重要细胞防御机制, 是肿瘤细胞对一种化疗药物耐药的同时, 也对其他药物 (化学结构和作用机制不同) 产生交叉耐药的现象, 其产生机制十分复杂^[1]。近年来, 药物传递系统 (drug delivery system, DDS) 作为一种新的MDR逆转策略, 显示了良好的成效, 并引起

了药学研究者的关注。本文对 DDS 特别是胶束传递系统克服 MDR 的进展进行归纳与阐述。

1 肿瘤多药耐药的机制

MDR产生的机制与耐药蛋白密切相关^[2,3], 目前发现的耐药蛋白有 P-糖蛋白 (P-gp), 多药耐药性相关蛋白 (MRP), 乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 和肺耐药相关蛋白 (LRP) 等, 其中 P-gp 过量表达导致的药物外排被认为是最重要的机制之一。P-gp 是由 *MDR1* 编码的一种 ATP 依赖性的药物泵, 可以通过水解 ATP 提供的能量将进入细胞内的药物泵出细胞, 使得细胞内药物浓度不断下降, 最终造成药物的细胞毒作用下降甚至消失, 从而出现耐药性。其次, 谷胱甘肽转移酶 (GSH) 和蛋白激酶 C (PKC) 活性增高、

收稿日期: 2009-01-05.

基金项目: 卫生部科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划 (WKJ2008-2-029); 浙江省自然科学基金 (Y207259).

*通讯作者 Tel: 86-571-88208437, E-mail: gaojianqing@zju.edu.cn,
Tel: 86-24-23986306, E-mail: chendawei@syphu.edu.cn

拓扑异构酶 II (Topo II) 活性降低或含量减少, 以及其他细胞酶的改变也是引起 MDR 的重要原因^[4, 5]; 凋亡基因 *CD95*, *P53*, *BCL-2* 等的异常表达使细胞凋亡抗性增加, 生存素过量表达促进细胞增殖活性、神经酰胺生成障碍导致细胞毒性效应减弱等也使细胞产生 MDR^[6-8]。此外, 药物在酸性细胞囊泡中的隔离, 使药物到达作用靶点的量减少, 也被认为是导致 MDR 的一种机制^[9]。

2 肿瘤 MDR 的逆转策略及药物传递系统的作用

目前常用的逆转策略: 一是应用化学药物逆转 MDR, 其作用靶点主要有: ATP 结合膜蛋白 (如维拉帕米、环孢菌素 A); 谷胱甘肽-S-转移酶 (如依地尼); 拓扑异构酶 (如喜树碱类衍生物), 蛋白激酶 C (如星状孢子类衍生物)。二是天然药物逆转 MDR, 人参皂甙、汉防己甲素、千金藤素, 以及五味子素等中药都具有逆转多药耐药的作用^[10]。三是生物技术逆转 MDR, 如反义寡核苷酸技术、反义 RNA 技术、核酶技术、RNA 干扰技术、单克隆抗体等。然而, 上述方法均存在着一定的限制, 化学药物逆转剂存在较大的毒副作用, 逆转剂与化疗剂合并使用, 可能改变药物动力学特征, 导致抗肿瘤药的毒副作用加剧; 中药逆转剂的研究正处于体外实验中, 其体内的作用效果及安全性仍有待进一步验证; 生物技术存在循环系统中不稳定、半衰期短、开发周期长和成本高等缺点。近年来, 将药物传递系统作为 MDR 逆转策略已引起关注^[11], 其中对脂质体、胶束和纳米粒逆转 MDR 的报道较多 (表 1)。

一般认为, 脂质体和纳米粒能携带药物通过胞吞作用进入细胞, 避免蛋白对药物的外排, 增加药物在细胞内的积累, 从而减少或逆转耐药性^[12]。利用脂

质体同时包裹药物与 P-gp 阻滞剂或其他 MDR 逆转剂协同用药^[13, 19], 或对脂质体表面进行受体修饰^[14, 20]或携带 siRNA 以进一步提高靶向性, 降低毒副作用, 并增强克服 MDR 的疗效^[15, 21]。纳米粒则不易被 P-gp 所识别, 在细胞中积累, 使药物在 P-gp 过量表达的细胞中滞留^[22-26], 而正在研究的多功能纳米粒和混合纳米粒逆转 MDR 的效果更好。已有学者对脂质体用于逆转 MDR 进行了综述^[27]。

胶束作为一种药物载体, 具有疏水性内核与亲水性外壳, 是一种自组装纳米胶体粒子, 目前已被成功应用于水不溶性药物的给药中, 在体内外显示出较高的稳定性和生物相容性。实体瘤组织中血管丰富、血管壁间隙较宽、结构完整性差, 淋巴回流缺失, 使大分子类物质具有较高的通透性和滞留性, 简称 EPR 效应 (enhanced permeability and retention), 胶束能通过 EPR 效应使药物选择性地肿瘤部位积累和释放, 达到被动靶向。通过靶细胞上特异受体对应的配体修饰, 药物载体还可以达到主动靶向, 使药物在肿瘤内积累增加。因此, 胶束对于主动和被动靶向给药都是理想的载体, 能增强疗效并降低毒副作用。目前, 几种聚合物胶束传递系统已被用于克服多药耐药, 研究表明一些嵌段共聚物能减少耐药细胞 ATP 的产生, 降低 P-gp 的活性。

3 胶束逆转 MDR 及其机制研究

一般认为, 嵌段共聚物胶束克服肿瘤 MDR 的机制是: 共聚物胶束在肿瘤组织周围缓慢降解^[16], 产生两亲性的聚合物片段, 这些两亲性聚合物片段与低分子表面活性剂相似, 能作用于细胞膜表面, 增加膜的流动性, 有利于药物通过被动扩散进入肿瘤细胞, 还可作为 P-gp 的底物与其结合, 降低 P-gp 对药

表 1 药物传递系统克服多药耐药的相关研究

	脂质体			纳米粒	胶束		
	普通脂质体	长循环脂质体	靶向脂质体		普朗尼克类	聚氨基酸和聚酯类	壳聚糖类
材料	胆固醇磷脂 ^[11]	聚乙二醇-脂质体 ^[12]	脂质体-转铁蛋白 (TF) ^[13, 14]	十六烷醇、聚山梨酸 ^[15]	P85 ^[16, 17]	叶酸-聚乙二醇-聚己内酯	硬脂酸-壳聚糖 ^[18]
药物	99Tcm-甲氧基异丁基异腈	多柔比星 维拉帕米	多柔比星	紫杉醇	柔红霉素	长春新碱、FG020326	紫杉醇
细胞	P-gp 阳性细胞、MRP 阳性细胞	耐药 MLLB2、MES SA/DX5	SBC-3/DOX	耐药 HCT-15	(MDR) SKVLB MCF-7/DOX	耐药 KB _{v200}	耐药 KB _{v200}
效应及机制	内吞作用 避免外排	①增加靶向性 ②逆转剂协同	①内吞作用 ②主动靶向 ③协助细胞内摄和药物释放	①靶向作用 ②内吞作用 ③降低 P-gp 活性 ④促进药物与癌细胞结合	①抑制 ATP 依赖性 MDR 机制 ②上调 MDR 细胞中凋亡基因的表达 ③降低膜黏度, 增加摄取	①增加 P-gp 底物的蓄积 ②主动靶向作用 ③逆转剂的协同作用	内吞摄取 避免外排

物的外排作用。许多聚合物胶束难于降解,但可以在肿瘤细胞内缓慢释放药物起到逆转多药耐药的疗效。

3.1 Pluronic 类胶束 Pluronic 是两端为聚氧乙烯、中间为聚氧丙烯的三嵌段共聚物 (PEO-PPO-PEO),常被用于作为难溶性药物的增溶剂。一般情况下,Pluronic 在高于临界胶束浓度 (CMC) 以上会在水中自组装形成胶束,难溶性药物通过疏水作用被包裹于疏水内核中。用 Pluronic 嵌段共聚物来克服多药耐药已成为肿瘤化疗中快速发展的领域。

1996 年 Alakhov 等^[28]证明以 Pluronic 85 (P85) 为载体制得的柔红霉素胶束能提高人卵巢癌耐药细胞对药物的敏感性。SP1049C 以 Pluronic L61 和 F127 的混合物为材料制成的多柔比星 (doxorubicin, DOX) 胶束,已作为抗肿瘤 MDR 的制剂进入临床试验^[29],临床前研究已证明 SP1049C 的作用比 DOX 强, I 期临床试验动力学曲线证明 SP1049C 消除速率比常规 DOX 慢,在一些病例中观察到 SP1049C 对晚期耐药性实体瘤疗效显著。

Wang 等^[30]分别用 P105、P105 和 L101 混合物、叶酸修饰的 P105 (FOL-P105)、叶酸修饰的 P105 和 L101 混合物 (FOL-PL) 4 种材料为载体制备紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 胶束,并考察对人乳腺癌耐药细胞 MCF-7/DOX 的毒性,结果显示 4 种胶束的抗癌效果均优于 PTX 溶液剂,并且 PTX 的 FOL-P105 和 FOL-PL 胶束对肿瘤细胞的毒性大于不含叶酸的两种胶束。说明配体修饰的 Pluronic 胶束能将配体的主动靶向作用与 Pluronic 抗多药耐药作用相结合,显著提高抗肿瘤药物对 MDR 细胞的毒性。最新研究表明,Pluronic 不但能克服 MDR 还能阻止敏感性肿瘤细胞在治疗过程中产生 MDR。Sharma 等^[31]通过体内实验均证明 P85 能阻止鼠类淋巴性白血病细胞 P388 产生 MDR。

Pluronic 逆转 MDR 机制可能包括 (图 1): ① 抑制药物外排泵对药物的外排,增加药物在胞内的浓度^[31]; ② 抑制谷胱甘肽和谷胱甘肽-S-转硫酶的解毒作用,而此作用对许多耐药机制都有重要影响,尤其针对人乳腺癌细胞^[32]; ③ 干扰药物在酸性囊泡中的隔离,协助药物释放入胞浆,并增加药物在核内的积累^[33]。以上这些耐药机制都是能量依赖性的,因此 Pluronic 引起 ATP 耗竭并抑制 ATP 酶活性被认为是最重要的化疗增敏机制^[17, 34]。此外与细胞膜相互作用,降低膜黏度,协助药物进入细胞也被认为是克服 MDR 的机制之一。研究证明 Pluronic 还能改变药物介导的细胞凋亡,使 MDR 细胞增敏。Minko 等^[35]分

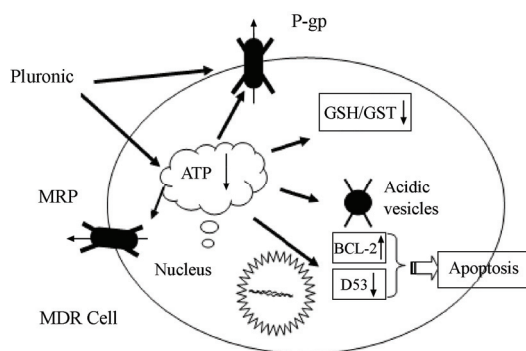


图 1 Pluronic 逆转耐药的可能机制

别对人上皮癌耐药细胞 (KBv) 和人乳腺癌耐药细胞 (MCF-7/DOX) 给予 DOX 的 P85 胶束和单独 DOX 溶液,结果证明 DOX 的 P85 胶束显著增加了 MDR 细胞中药物介导的凋亡。

3.2 聚氨基酸和聚酯类胶束 聚氨基酸和聚酯类胶束作为抗肿瘤药物的载体,能不同程度地改善药物的溶解性和稳定性,增加靶向作用,提高抗肿瘤药物的治疗效果,减少毒副作用^[36]。研究证明很多聚合物都有潜在的抗 MDR 作用,如甲氧基聚乙二醇-聚己内酯共聚物 (MePEG-PCL) 胶束体系可增加 P-gp 的底物罗丹明-123 (Rh-123) 在 Caco-2 细胞中的蓄积^[37];聚二氯代膦腈通过热开环反应聚合、合成以聚膦腈为骨架、聚乙二醇 (PEG) 为亲水链段、色氨酸乙酯 (EtTrp) 为疏水链段的两亲性接枝共聚物 (PEG/EtTrp-PPPs),作为 DOX 的载体可以部分逆转 DOX 耐药株 (MCF-7/DOX) 的耐药性^[38]。

单纯的一种聚合物胶束逆转 MDR 的效果并不理想。因为肿瘤 MDR 形成机制十分复杂,研究表明通过多种材料混合使胶束具有 pH 敏感性或对胶束进行表面修饰使其具有靶向性等,能较好克服 MDR。

一般 pH 敏感都通过含有聚组氨酸的嵌段共聚物来实现,聚组氨酸在内涵体酸性环境下电离使胶束去稳定化,药物释放。组氨酸的咪唑基通过质子海绵作用破坏内涵体膜的稳定性,使药物从内涵体中逃逸出来进入胞质和细胞核,发挥疗效。大多数实体瘤细胞外 pH 值是 6.5~7.2,早期内涵体 pH 在 6.0 左右,溶酶体 pH 值一般为 3.5~5.5,如果胶束在进入细胞前不稳定易使药物提前释放,不能入胞,在溶酶体 pH 下不稳定会使其被酶解。去稳定化在早期内涵体 pH 下最为理想。Kim 等^[39]设计了聚(组氨酸-苯丙氨酸)-聚乙二醇-叶酸[poly(His-co-Phe)-b-PEG]和聚 L 乳酸-聚乙二醇-叶酸共聚物 (PLLA-b-PEG-f) 的混合胶束,通过调节共聚物的组成使胶束在早期内涵体 pH 下去

稳定化。体外实验证明, DOX 载药胶束对野生型 (A2780) 和 DOX 耐药型的卵巢癌细胞 (A2780/DOX) 的杀伤力强。

Lee 等^[40]用叶酸修饰的 pH 敏感胶束 (PHSM/f) 包裹 DOX, 这种胶束是两种共聚物的混合物: 聚组氨酸-聚乙二醇-叶酸 (PHis/PEG) 和聚 L 乳酸-聚乙二醇-叶酸 (PLLA/PEG)。共同培养 MCF-7/DOX 与含 DOX $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 PHSM/f 胶束, 发现细胞的致死率大于 90%, 毒性远高于同样剂量的 DOX 溶液。小鼠体内抑瘤实验表明 PHSM/f 给药组的 MCF-7/DOX 肿瘤体积明显比 DOX 溶液组体积小, 但与不含叶酸的 PHSM 组相似。PHSM/f 组中 DOX 在实体瘤中的累积量是 DOX 溶液组的 20 倍, 是 PHSM 组的 3 倍。随后又证明 PHSM/f 与不含 P (L-His)-PEG 的非 pH 敏感胶束 (PHIM/f) 相比能减慢药物的体内消除, 增加药物在 MCF-7 和 MCF-7/MDR 肿瘤细胞内的滞留以及进入细胞核的量^[41]。这证明叶酸介导的主动靶向和聚组氨酸介导的 pH 敏感共同作用能有效克服 MDR, 这为人们提供了用多种方法共同作用以克服 MDR 的新思路。

此外, 美国 Utah 大学的 Kim 研究组^[42]设计了一种表面连接反式激活蛋白 (transactivator, TAT) 的 pH 敏感胶束, 这种胶束在体内循环过程中表面隐藏着 TAT。TAT 将胶束转入细胞的能力极强, 在肿瘤细胞外偏酸性环境下 TAT 被暴露, 协助细胞完成内吞。胶束的内核能在肿瘤细胞的内涵体 pH 下分裂, 并快速释放 DOX, 酸性 pH 下含有组氨酸的高分子材料离子化, 促使内涵体膜破裂, 综合作用的结果使得 DOX 达到较高的细胞质内浓度以及核靶向, 从而对抗 MDR。

用胶束包裹 MDR 基因调节剂也能增强基因治疗药物的靶向性, Yang 等^[43]合成了叶酸修饰的聚乙二醇和聚 ϵ -己内酯共聚物胶束, 并用它来包载 MDR 调节剂 FG020326, 体外实验证明 FG020326 在肿瘤细胞环境 pH 5.0 下释放速度比 pH 7.4 时快, 以此达到靶向肿瘤, 克服 MDR 的目的。

3.3 壳聚糖类胶束 壳聚糖是一种生物基质, 来源丰富, 具有良好的生物相容性和体内可降解性, 安全可靠, 这些特点使其作为药用辅料被广泛应用。

已有文献^[44]报道壳聚糖-(4-巯基丁胺) (chitosan-TBA) 与 GSH 混合制成的胶束不仅能增加 P-gp 底物罗丹明 123 和沙奎那韦的吸收, 还能明显减少基底外层向顶层的外排, 原因是 chitosan-TBA/GSH 抑制了 P-gp 依赖的 ATP 酶。这与 Fogert 等^[18]证明的含有硫

基的壳聚糖能克服小肠内 P-gp 活性的结果一致。

另外, You 等^[45]将 PTX 包裹在一种由硬脂酸修饰的壳聚糖低聚体 (CSSC) 胶束中, 这种胶束能提高 PTX 包封率和载药量, 并使其缓慢释放。肿瘤细胞和耐药细胞对载药胶束的内吞作用和胞内滞留作用, 使 PTX 在细胞内浓度增加, 毒性提高, 耐药性被逆转。

4 其他载体系统

除上述纳米粒、脂质体、胶束外, 其他药物传递系统克服 MDR 也取得了一定的进展, 如含有 Fe_3O_4 的磁性纳米球也具有克服 MDR 的作用^[46]。文献^[47]报道丹参酮微乳能克服 K562/DOX 细胞的耐药性。Kono 等^[48]合成了一种 PEG 修饰的树状大分子, 并用酰胺键将 DOX 结合到树状大分子的谷氨酸基团上, 细胞毒性实验证明对耐药性 SBC-3/DOX100 细胞的毒性与敏感性 SBC-3 细胞相同。纳米乳亦被证明可作为克服 MDR 的手段之一^[49]。微球、微囊、非离子泡囊等在克服 MDR 方面的应用也处于不同的研究阶段^[50]。此外, 本实验室用聚阳离子修饰的脂质体 (PCLs) 作为基因载体, 发现 PCLs 在肿瘤细胞中能产生高效转染, 血清的存在亦不会产生干扰^[51], 提示 PCLs 可能通过携带抑制 MDR 的相关基因以克服肿瘤 MDR, 从而成为肿瘤 MDR 治疗的新方向。

5 结语

肿瘤细胞 MDR 发生机制复杂, 故在逆转 MDR 的过程中仅针对其中的某种机制很难取得显著作用, 利用新型的药物传递系统以及载体材料的混合使用靶向多种 MDR 机制, 已取得较好的效果。但目前 DDS 应用于克服 MDR 的研究尚处于起步阶段, 已知克服 MDR 的载体材料较少, 且载体对 MDR 的作用机制尚不明确, 因此进一步开发新的载体, 研究剂型逆转 MDR 的机制, 为设计针对肿瘤化疗的新型 DDS 提供指导, 具有十分重要的意义。

References

- [1] Thomas H, Coley HM. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting P-glycoprotein [J]. Cancer Control, 2003, 10: 159-165.
- [2] Yang XG, Jia LY, Wei L, et al. Correlation of expression levels of multidrug resistance gene 1 (mdr1) mRNA, multidrug resistance-associated protein (MRP), and P-glycoprotein (P-gp) with chemotherapy efficacy in malignant lymphomas [J]. Chin Med J (中华医学杂志), 2002, 82: 1177-1179.
- [3] Peng KC, Cluzeaud F, Bens M, et al. Tissue and cell

- distribution of the multidrug resistance-associated protein (MRP) in mouse intestine and kidney [J]. *J Histochem Cytochem*, 1999, 47: 757–768.
- [4] Chambers TC, McAvoy EM, Jacobs JM, et al. Protein kinase C phosphorylates P-glycoprotein in multidrug resistant human KB carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 1990, 265: 7679–7686.
- [5] Su F, Hu X, Jia W. Glutathione S transferase pi indicates chemotherapy resistance in breast cancer [J]. *J Surg Res*, 2003, 113: 102–108.
- [6] Liu F, Xie ZH, Cai GP, et al. The effect of survivin on multidrug resistance mediated by P-glycoprotein in MCF-7 and its adriamycin resistant cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30: 2279–2283.
- [7] Hoffman WH, Biade S, Zilfou JT, et al. Transcriptional repression of the anti-apoptotic survivin gene by wild type p 53 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 3247–3257.
- [8] Serehnskov A, Litvak DA, Cabot MC. Targeting ceramide metabolism—a strategy for overcoming drug resistance [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93: 931–959.
- [9] Duvvuri M, Krise JP. Intracellular drug sequestration events associated with the emergence of multidrug resistance: a mechanistic review [J]. *Front Biosci*, 2005, 10: 1499–1509.
- [10] Huang M, Jin J, Sun H, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of cancer cells by five schizandrins isolated from the Chinese herb *Fructus Schizandrae* [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62: 1015–1026.
- [11] Lara JM, Lillianvan V, Harikrishna D, et al. Multi-functional nanocarriers for targeted delivery of drugs and genes [J]. *J Control Release*, 2008, 130: 121–128.
- [12] Cordobes MD, Moretti JL, Becode V, et al. Uptake of liposome-encapsulated ⁹⁹Tcm-MIBI by sensitive and multidrug resistant tumour cell lines [J]. *Nucl Med Commun*, 1999, 20: 433–437.
- [13] Li X, Lu WL, Liang GW, et al. Effect of stealthy liposomal topotecan plus amlodipine on the multidrug-resistant leukaemia cells *in vitro* and xenograft in mice [J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36: 409–418.
- [14] Kobayashi T, Ishida T, Okada Y, et al. Effect of transferrin receptor-targeted liposomal doxorubicin in P-glycoprotein-mediated drug resistant tumor cells [J]. *Int J Pharm*, 2007, 329: 94–102.
- [15] Zhang XJ, Wen ZQ, Zhang HL, et al. Suppression of MDR1 gene by RNA interference in multidrug-resistant cancer cells [J]. *Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志)*, 2006, 22: 833–836.
- [16] Chen DW, Yan L, Qiao MX, et al. Preparation of docetaxel-loaded pH-sensitive block copolymer micelles [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2008, 43: 1066–1070.
- [17] Kabanov AV, Batrakova EV, Alakhov VY. An essential relationship between ATP depletion and chemosensitizing activity of Pluronic block copolymers [J]. *J Control Release*, 2003, 91: 75–83.
- [18] Fogert F, Kafedjiiski K, Hoyer H. Enhanced transport of lycoprotein substrate saquinavir in presence of thiolated chitosan [J]. *J Drug Target*, 2007, 15: 132–139.
- [19] Wang JC, Liu XY, Lu WL, et al. The *in vitro* cytotoxicity and *in vivo* toxicity of doxorubicin antiresistant stealth liposomes [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2005, 40: 475–480.
- [20] Wu J, Lu Y, Lee A, et al. Reversal of multidrug resistance by transferrin-conjugated liposomes co-encapsulating doxorubicin and verapamil [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2007, 10: 350–357.
- [21] Yang H, Fu JH, Hu Y, et al. Influence of siRNA targeting survivin on chemosensitivity of H460/cDDP lung cancer cells [J]. *J Int Med Res*, 2008, 36: 734–747.
- [22] Koziara JM, Lockman PR, Allen DD, et al. *In-vivo* efficacy of novel paclitaxel nanoparticles in paclitaxel-resistant human colorectal tumors [J]. *J Control Release*, 2006, 112: 312–319.
- [23] Wong HL, Bendayan R, Rauth AM, et al. A mechanistic study of enhanced doxorubicin uptake and retention in multidrug resistant breast cancer cells using a polymer-lipid hybrid nanoparticle system [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317: 1372–1381.
- [24] Li JY, Wu C, Gao AF. *In vitro* study of drug accumulation in cancer cells *via* specific association with CdS nanoparticles [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 4808–4812.
- [25] Deng WJ, Yang XQ, Liang YJ, et al. FG020326-loaded nanoparticle with PEG and PDLLA improved pharmacodynamics of reversing multidrug resistance *in vitro* and *in vivo* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28: 913–920.
- [26] Lilian E, van Vlerken LE, Duan ZF. Modulation of intracellular ceramide using polymeric nanoparticles to overcome multidrug resistance in cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 4843–4850.
- [27] Krishna R, Mayer LD. Applications of liposome technology to overcome multidrug resistance in solid tumors [J]. *Targeting of drugs 6-strategies for stealth therapeutic systems*, 1998, 300: 95–107.
- [28] Alakhov VY, Moskaleva EY, Batrakova EV, et al. Hypersensitization of multidrug resistant human ovarian carcinoma cells by pluronic P85 block copolymer [J]. *Bioconjug Chem*, 1996, 7: 209–216.
- [29] Danson S, Ferry D, Alakhov V, et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of pluronic polymer-bound doxorubicin (SP1049C) in patients with advanced cancer [J].

- Br J Cancer, 2004, 90: 2085–2091.
- [30] Wang YZ, Yu L, Han L. Difunctional pluronic copolymer micelles for paclitaxel delivery: synergistic effect of folate-mediated targeting and pluronic-mediated overcoming multidrug resistance in tumor cell lines [J]. *Int J Pharm*, 2007, 337: 63–73.
- [31] Sharma AK, Zhang L, Li S, et al. Prevention of MDR development in leukemia cells by micelle-forming polymeric surfactant [J]. *J Control Release*, 2008, 131: 220–227.
- [32] Batrakova EV, Li S, Alakhov VY, et al. Sensitization of cells overexpressing multidrug-resistant proteins by pluronic P85 [J]. *Pharm Res*, 2003, 20: 1581–1590.
- [33] Kabanov AV, Batrakova EV, Alakhov VY, et al. Pluronic block copolymers for overcoming drug resistance in cancer [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 759–779.
- [34] Batrakova EV, Li S, Li Y, et al. Effect of pluronic P85 on ATPase activity of drug efflux transporters [J]. *Pharm Res*, 2004, 21: 2226–2233.
- [35] Minko T, Batrakova EV, Li S, et al. Pluronic block copolymers alter apoptotic signal transduction of doxorubicin in drug-resistant cancer cells [J]. *J Control Release*, 2005, 105: 269–278.
- [36] Adams ML, Lavasanifar A, Kwon GS, et al. Amphiphilic block copolymers for drug delivery [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92: 1343–1355.
- [37] Zastre J, Jackson J, Bajwa M, et al. Enhanced cellular accumulation of a P-glycoprotein substrate, rhodamine-123, by caco-2 cells using low molecular weight methoxypolyethylene glycol-block-polycaprolactone diblock copolymers [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 54: 299–309.
- [38] Yan MQ. Preparation and evaluation for doxorubicin loaded polyphosphazenes grafted micelle (以两亲性聚膦腈为载体的阿霉素胶束的制备及体外评价) [D]. Zhejiang: Zhejiang university, 2007.
- [39] Kim D, Lee ES, Oh KT, et al. Doxorubicin-loaded polymeric micelle overcomes multidrug resistance of cancer by double-targeting folate receptor and early endosomal pH [J]. *Small*, 2008, 4: 2043–2050.
- [40] Lee ES, Na K, Bae YH. Doxorubicin loaded pH-sensitive polymeric micelles for reversal of resistant MCF-7 tumor [J]. *J Control Release*, 2005, 103: 405–418.
- [41] Mohajer G, Lee ES, Bae YH. Enhanced intercellular retention activity of novel pH-sensitive polymeric micelles in wild and multidrug resistant MCF-7 Cells [J]. *Pharm Res*, 2007, 24: 1618–1627.
- [42] Lee ES, Gao ZG, Kim D. Super pH-sensitive multifunctional polymeric micelle for tumor pH_e specific TAT exposure and multidrug resistance [J]. *J Control Release*, 2008, 129: 228–236.
- [43] Yang XQ, Deng WJ, Fu L. Folate-functionalized polymeric micelles for tumor targeted delivery of a potent multidrug-resistance modulator FG020326 [J]. *J Biomed Mater Res*, 2008, 86: 48–60.
- [44] Werle M, Hoffe M. Glutathione and thiolated chitosan inhibit multidrug resistance P-glycoprotein activity in excised small intestine [J]. *J Control Release*, 2006, 111: 41–46.
- [45] You J, Hu FQ, Du YZ, et al. High cytotoxicity and resistant-cell reversal of novel paclitaxel loaded micelles by enhancing the molecular-target delivery of the drug [J]. *Nanotechnology*, 2007, 18: 1–7.
- [46] Wang XM, Zhang RY, Wu CH, et al. The application of Fe₃O₄ nanoparticles in cancer research: a new strategy to inhibit drug resistance [J]. *J Biomed Mater Res*, 2007, 80: 852–860.
- [47] Fan Q, Fan GJ, Yang PM, et al. Effect of tanshinone microemulsion on reversing MDR in human tumor cells [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2004, 29: 1079–1081.
- [48] Kono K, Kojima C, Hayashi N, et al. Preparation and cytotoxic activity of poly(ethylene glycol)-modified poly(amidoamine) dendrimers bearing adriamycin [J]. *Biomaterials*, 2008, 29: 1664–1675.
- [49] Han M, He CX, Fang QL, et al. A novel camptothecin derivative incorporated in nano-carrier induced distinguished improvement in solubility, stability and anti-tumor activity both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Pharm Res*, 2009, 26: 926–935.
- [50] Liu Z, Ballinger JR, Rauth AM. Delivery of an anticancer drug and a chemosensitizer to murine breast sarcoma by intratumoral injection of sulfopropyl dextran microspheres [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55: 1063–1073.
- [51] Chen JL, Wang H, Gao JQ, et al. Liposomes modified with polycation used for gene delivery: preparation, characterization and transfection *in vitro* [J]. *Int J Pharm*, 2007, 343: 255–261.