

纳米靶向载药系统在前列腺癌治疗领域 中的研究进展*

张轩志¹ 万方宁¹ 戴波¹

[摘要] 我国前列腺癌发病率逐年升高,严重威胁男性生命健康。手术治疗、放疗、内分泌治疗与化疗是针对前列腺癌常见治疗手段,这些治疗手段有效改善了前列腺癌患者整体预后情况,但是仍然存在肿瘤复发、肿瘤耐药、严重并发症等诸多问题。随着纳米技术的发展,纳米靶向载药系统的应用有望提升前列腺癌治疗效果并减轻治疗不良反应,本文概述了纳米靶向载药系统在前列腺癌治疗领域中的最新研究进展,并展望未来研究方向。

[关键词] 前列腺癌;治疗;纳米靶向载药系统

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.12.007

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Nanocarriers-mediated drug delivery systems for prostate cancer treatment: an overview and perspectives

ZHANG Xuanzhi WAN Fangning DAI Bo

(Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Centre, Shanghai, 200032, China)

Corresponding author: DAI Bo, E-mail: bodai1978@126.com

Summary Prostate cancer (PCa) is a major cause of morbidity and mortality in China. Nowadays, great progress has been achieved in surgical and pharmaceutical treatment of PCa, but there are still some obstacles to be solved. With the development of nanotechnology, the emergence of nanocarriers-mediated drug delivery systems (NDDS) has brought new strategies to the treatment of PCa. This review focused on and summarized the latest advancements of NDDS in PCa treatment.

Key words prostate cancer; treatment; nanocarriers-mediated drug delivery systems

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是常见男性泌尿系统恶性肿瘤,在全球男性恶性肿瘤中发病率排第2位,死亡率排第5位,严重威胁男性生命健康^[1]。目前针对前列腺癌已有多种治疗手段,包括手术治疗、内分泌治疗、放疗等,有效改善了前列腺癌患者的总体预后,但是在避免肿瘤复发和耐药方面仍存在不足。近年来,纳米靶向载药系统(nanocarriers-mediated drug delivery systems, NDDS)在前列腺癌治疗领域展现出广阔的应用前景。NDDS利用纳米材料将药物靶向运输至肿瘤部位,使得药物在病变区域浓聚,提高药物的治疗效果^[2]。NDDS的药物运输方式分为被动靶向与主动靶向,被动靶向是利用肿瘤病灶血管杂乱、内皮缝隙大、淋巴回流不完善等特点被动富集纳米载药颗粒;主动靶向则是在纳米载药颗粒表面进行配体修饰,促进纳米载药颗粒作用于肿瘤细胞^[3-4]。目前制作 NDDS 的材料主要有金属、脂质、碳纳

米、聚合物和陶瓷等。本文对 NDDS 在前列腺癌治疗领域中的最新研究进展进行系统梳理,同时展望该领域未来研究方向。

1 NDDS 靶向病灶方式

1.1 被动靶向

被动靶向是通过肿瘤病灶的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)或者低氧、pH 降低等肿瘤微环境特征性改变,使得纳米载药颗粒在肿瘤病灶处进行富集,以此增加药物抗肿瘤疗效并减少全身系统药物副作用^[3]。由于 NDDS 的直径在几十至几百纳米之间,在正常情况下其无法穿过血管内皮细胞进入正常组织,然而肿瘤病灶处的新生血管内皮细胞间存在缝隙,并且血管走向紊乱,使得 NDDS 血液循环时渗透进入肿瘤病灶。此外,肿瘤病灶的淋巴回流系统不完善,无法及时清除滞留在组织中的 NDDS,进一步促进 NDDS 在肿瘤病灶的富集。

*基金项目:上海市科委科技创新行动计划医学创新研究专项基金(No:20Y11905000);上海市抗癌协会“翱翔”计划(No: SACA-AX202005)

¹复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科(上海,200032)
通信作者:戴波, E-mail: bodai1978@126.com

1.2 主动靶向

主动靶向则是根据肿瘤与正常细胞代谢途径或细胞表面构造不同,在纳米载药系统上装载能够特异性识别并结合肿瘤细胞的配体,例如小分子化合物、多肽、生物素以及适配体等^[4]。主动靶向 NDDS 同样具备被动富集至肿瘤病灶的能力,同时其表面的配体能够促进肿瘤细胞对纳米药物的摄取,因此具有较好的肿瘤靶向性。目前用于主动靶向前列腺癌的常见主动靶点包括前列腺特异性膜抗原(PSMA)、叶酸受体、CD13、CD14 等^[5]。

2 NDDS 相关材料

2.1 金属纳米材料

金属纳米载药系统由金、银、锌等金属材料制作而成,拥有独特的光热效应、光动力效应以及放射增敏等物理特性。光热治疗与光动力治疗是依赖特定波长光线照射激发的局部治疗手段,光热治疗指在特定波长光线的照射下升高温度杀死肿瘤细胞;而光动力治疗则是在特定波长光线的照射下产生活性氧诱导肿瘤细胞凋亡。金属纳米载药系统可以同时前列腺癌肿瘤开展光动力治疗、光热治疗与药物治疗,达到协同治疗的效果。Wang 等^[6]利用聚乙烯亚胺交联纳米金颗粒形成球状外壳,能够在红外线照射下升温并释放活性氧,另外在纳米颗粒内部搭载化疗药物紫杉醇,构建出同时进行光热治疗、光动力治疗、化疗的多功能纳米靶向载药系统,该纳米药物在去势抵抗前列腺癌肿瘤细胞与动物荷瘤模型中展现出较仅纳米化疗药物治疗更好的抑瘤效果。不过,金属纳米材料容易造成金属元素在组织细胞中的聚集,长期使用可能会对机体产生毒性,因此需要进行长期临床试验评估金属纳米材料的生物毒性。此外,金属纳米材料穿透血脑屏障、血管壁、细胞膜等生物屏障的能力较弱,可能影响其对前列腺癌转移病灶的治疗效果。

2.2 脂质纳米材料

脂质纳米载药系统由磷脂和胆固醇等脂质组成,结构类似生物细胞膜的磷脂双分子层,具有生物可吸收,生物屏障穿透能力强等优点,有利于改善药物在体内的分布,并保护药物不受循环中蛋白酶和细胞的影响,延长药物在体内循环的时间^[7]。脂质 NDDS 是目前研究较为成熟的载药系统,在治疗恶性肿瘤治疗方面,已有多款纳米药物通过临床试验成功上市并广泛应用于临床,例如治疗转移性胰腺癌的脂质体伊立替康、治疗乳腺癌的阿霉素脂质体等。近年来,许多研究者在纳米脂质体表面进一步通过聚乙二醇化修饰以改善材料的亲水性,进一步延长脂质体药物在血液循环中的时间。例如上市药物脂质体伊立替康表面即存在聚乙二醇化修饰,其在动物模型中展现出良好的血液长效循环和被动靶向肿瘤病灶的特点,并在临床试验中表

现出较伊立替康传统给药更小的不良反应^[8]。

2.3 聚合物纳米材料

采用人工合成、生物可降解的高分子聚合物制作而成的纳米载药系统,具有生物相容性好,制备工艺成熟等优点。聚合物载药系统通常选择两亲性聚合物材料(聚乳酸、聚己二酯、聚羟基乙酸等),与脂质纳米颗粒类似拥有亲水性外壳与亲脂性内核^[9]。此外,利用聚合物形成多孔结构可以达到控制药物缓慢释放的效果。BIND-014 是针对去势抵抗前列腺癌开发的纳米聚合物主动靶向药物,其采用聚乙二醇-聚乳酸形成亲水性外壳,增加药物的长效循环;在外壳上装载有靶向 PSMA 的戊二酸衍生物,促进前列腺癌细胞与 BIND-014 的结合;核心部位搭载化疗药物多西他赛;在药物与外壳之间还有一层由聚乙二醇聚合物形成的孔隙状结构,控制药物的缓慢释放,BIND-014 全球多中心 II 期临床试验结果显示其有望改善前列腺癌肿瘤细胞对化疗药物的治疗抵抗并减轻化疗药物的不良反应^[10]。

2.4 碳纳米材料

以碳元素构建的碳纳米球和碳纳米管等新型载药系统具有良好的生物相容性,并且能够被细胞高效吸收;同时碳纳米材料较高的表面活性,使其具有优异的药物搭载效率;此外碳纳米材料携带修饰基团后具有良好的靶向能力,是目前纳米载药材料在前列腺癌肿瘤领域中的研究热点之一^[11]。Comparetti 等^[12]研究表明载有紫杉醇的碳纳米管对前列腺癌细胞系 LNCaP 的杀伤作用较单独紫杉醇给药有明显提升,随后用抗 PSMA 抗体包裹该纳米药物,体外细胞研究表明抗 PSMA 的紫杉醇碳纳米管具有良好的前列腺癌肿瘤细胞特异性,其仅对前列腺癌细胞系 LNCaP 具有杀伤作用,而对不表达 PSMA 的肠癌细胞系、人单核与淋巴细胞系无杀伤作用。该研究表明碳纳米管载药系统可以有效提高药物对肿瘤细胞的杀伤作用,并且具有良好的肿瘤细胞靶向功能,减少对正常细胞的损伤。

2.5 陶瓷纳米材料

陶瓷纳米载药系统是指以介孔二氧化硅制作而成的纳米载药系统,其独特的介孔结构和大表面积,使得陶瓷 NDDS 具有较大的药物运载负荷与良好的药物缓释性^[13]。Wu 等^[14]利用介孔二氧化硅纳米材料作为载体框架,表面包覆聚丙烯酸,内部搭载药物过氧化钙,构建出针对前列腺恶性肿瘤的 pH 响应性新型纳米被动靶向药物,其能够在酸性环境下缓慢释放过氧化钙,而后过氧化钙在酸性环境中反应生成活性氧从而杀伤肿瘤细胞。体内动物荷瘤模型显示其通过静脉给药后主要分布于肝、脾、肺、肾、肿瘤病灶等部位,由于肿瘤微环境偏

酸性区别于正常组织,因此 pH 响应性纳米药物能够减少对正常组织的损伤。

3 NDDS 在前列腺癌治疗中的研究进展

目前,内分泌治疗、放疗、外科治疗等前列腺癌常见治疗方式在临床实践中仍然存在困难与挑战,例如如何提高药物治疗效果、减少药物不良反应、抑制肿瘤耐药是目前亟待解决的问题。NDDS 的出现为前列腺癌治疗带来了新的思路。

3.1 NDDS 与内分泌治疗

前列腺癌内分泌治疗是针对复发或转移前列腺癌广泛使用的基础治疗方案,然而内分泌治疗有效时间有限,最终肿瘤会发展成去势抵抗前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC),因此利用 NDDS 阻止前列腺癌去势抵抗进展是研究热点之一。

既往研究发现前列腺癌向去势抵抗阶段的发展与特定基因的表达变化相关,例如 AKR1C3 和 AR-V7 可以通过催化内源性雄激素合成或者无雄激素作用下持续激活 AR 信号通路,促进前列腺癌去势抵抗。因此,纳米载药系统携带干扰特定基因表达的药物靶向前列腺癌肿瘤细胞,有望抑制 CRPC 进展。Chen 等^[15]利用介孔二氧化硅纳米颗粒包裹针对 AKR1C3 的 siRNA,在体外 CRPC 细胞系 (C4-2、22RV1、VCaP 等) 与体内动物模型中进行实验,结果表明该载药系统能够有效将 AKR1C3-siRNA 运送至前列腺肿瘤细胞内,沉默 AKR1C3 的表达,并降低细胞内雄激素水平,最终抑制雄激素信号通路激活以及 CRPC 进展。Quick 等^[16]利用聚乙二醇化的脂质纳米颗粒 (LNP) 包裹针对 AR 剪切体的 siRNA (siARv^m),首先在体外前列腺癌 22RV1 与 LNCaP 细胞系中验证该纳米药物可以有效沉默 AR-V7 的表达,随后在体内动物模型中验证了 siARv^m-LNP 能够被动靶向肿瘤病灶,并有效抑制去势抵抗前列腺癌移植瘤的生长。

临床试验证实 ADT 联合化疗或新型内分泌药物治疗是延缓前列腺癌去势抵抗发生的有效治疗策略。Chen 等^[17]构建了同时搭载化疗药物多西他赛 (DTX) 与新型内分泌药物恩扎鲁胺 (EZL) 的聚乙二醇型 NDDS,并在纳米颗粒表面装载靶向 PSMA 的多肽 (lutamate-Urea-Lysine, GUL 序列) 与肿瘤生长所需的胱氨酸 (cystamine, SS),后续体外细胞实验与体内动物模型实验表明,GUL 与 SS 修饰后的纳米颗粒能够在给药 1 h 后迅速聚集至肿瘤病灶,并被肿瘤细胞摄取速率提高 70%;同时相较于多西他赛和恩扎鲁胺传统给药途径,该纳米药物复合体对去势抵抗前列腺癌肿瘤的抑制效果显著提升,并且全身不良反应明显减轻。

具备肿瘤靶向、药物缓释、多药联合等多项优

势的纳米靶向载药系统正逐步将去势抵抗前列腺癌的基础研究或临床研究成果转化至临床工作中去。

3.2 NDDS 与化疗

化疗是目前治疗去势抵抗前列腺癌的主要治疗手段,多西他赛是常见的前列腺癌化疗药物。目前已有多项主动靶向前列腺癌肿瘤病灶的搭载多西他赛 NDDS 被开发出来,如前所述的 GUL 与 SS 双配体修饰的聚乙二醇型 DTX/EZL 载药系统、NAGESH 团队研发的表面含 PSMA 抗体的顺磁性氧化铁多西他赛载药系统^[18]、以及靶向 PSMA 的戊二酸衍生物修饰的多西他赛缓释型聚合物纳米药物——BIND-014 等等。理想的靶向前列腺恶性肿瘤细胞的多西他赛纳米药物复合体应具备药物负荷量大、药物缓释、靶向精准且灵敏等特点,此外由于人体结构的特殊性其疗效与安全性还需要通过临床试验进行验证。上述 3 种药物除 BIND-014 外,其余 2 种纳米药物尚未开展相关临床试验。

3.3 NDDS 与放疗

局部放疗是前列腺癌根治性治疗方式之一,放疗并发症包括尿痛、尿急等尿路刺激症状与里急后重等直肠刺激症状等短期并发症,以及慢性尿潴留,甚至引发 2 次癌症等长期并发症。因此如何提高放疗疗效,并减少放疗并发症仍值得进一步探索。

既往研究表明纳米金颗粒由于其物理特性,具有良好的放射增敏作用,Bennie 等^[19]设计出由 RALA 多肽包裹的纳米金颗粒以增强前列腺癌肿瘤细胞对放射治疗的敏感性,RALA 是一种能够帮助各种治疗药物跨膜运输的多肽,具有良好的 pH 响应性,酸性环境可以增强 RALA 的跨膜运输能力并促进 RALA 搭载药物的释放。体外细胞实验表明 RALA 包裹的纳米金颗粒相较于传统纳米金颗粒能够更快的被肿瘤细胞吸收,同时其放疗增敏效应也更为显著。

此外,还可调控放疗敏感性的基因表达,增加前列腺癌对放疗的敏感性。由于雄激素受体信号通路在前列腺癌肿瘤进展与放疗抵抗中发挥重要作用,Zhang 等^[20]构建叶酸配体修饰环糊精高分子聚合物包裹 AR-shRNA 的纳米药物复合体,用于增强去势抵抗前列腺癌对放疗的敏感性,在裸鼠皮下荷瘤模型实验中,裸鼠荧光图像显示 AR-shRNA 成功主要聚集在肿瘤病灶、肝脏和肾脏处,表明该纳米药物具有良好的肿瘤靶向性;而皮下肿瘤生长曲线显示叶酸修饰的环糊精/AR-shRNA 纳米药物能够显著提升肿瘤细胞对放疗的敏感性。

3.4 NDDS 与光热治疗

纳米靶向材料在前列腺癌光热疗法中受到广

泛研究。例如 Wang 等^[21]利用十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)、纳米金与聚丙烯酸(PAA)材料构建具有 pH 响应性的金纳米棒 Au-CTAB-PAA,随后 Au-CTAB-PAA 的外壳上修饰靶向前列腺肿瘤细胞的聚乙二醇化异甲酰胺配体,该 NDDS 能够主动靶向前列腺癌肿瘤病灶,在酸性环境下释放其搭载的药物表柔比星,并且还可发挥光热效应进一步杀伤肿瘤细胞,在裸鼠荷瘤模型实验中该纳米药物介导的光热-化疗联合治疗效果有明显提升,较单独光热治疗提升 3 倍,较单独表柔比星纳米给药化疗提升 2 倍。

3.5 NDDS 与免疫治疗

免疫检查点抑制剂在前列腺癌中的治疗效果未达预期,如何改变前列腺癌免疫抑制微环境,提高免疫细胞对前列腺癌细胞的清除是目前的研究重点。Liu 等^[22]设计了一款主动靶向肿瘤病灶联合光热治疗与免疫治疗的抗前列腺癌纳米药物 MnMels,该纳米药物骨架由锰金属制成,骨架内掺杂调节肿瘤相关巨噬细胞转化的还原剂黑色素,在纳米药物的表面结合聚乙二醇化修饰的多肽 cRGD。MnMels 中的金属锰具有良好的光热效应,能在近红外线照射下升高温度杀死肿瘤细胞,同时还能促进死亡裂解细胞的肿瘤相关抗原呈递,激活免疫系统;同时黑色素能够改善肿瘤病灶处高活性氧的环境,诱导 M2 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞转化,增强对肿瘤相关抗原的识别;聚乙二醇化修饰的多肽 cRGD 能够有效靶向肿瘤细胞并提高纳米药物的水溶性。动物荷瘤模型实验显示静脉注射 MnMels 后通过近红外线照射能够有效升高肿瘤局部温度,光热治疗后肿瘤生长速度受到显著抑制,动物实验结束后取出肿瘤进行流式细胞学分析,结果显示 M1 型巨噬细胞比例升高 10%,M1/M2 比例增长 8 倍左右,显著改变了前列腺癌的免疫抑制肿瘤微环境^[22]。

3.6 NDDS 与手术治疗

外科手术完整切除前列腺是治疗局限性前列腺癌的一线治疗手段。在局部进展性前列腺癌手术治疗过程中,术中准确判断肿瘤边界以及是否需要盆腔淋巴结清扫对于患者预后至关重要。吲哚菁绿(ICG)可以用于术中示踪血液灌注情况,识别肿瘤病灶。然而传统 ICG 识别肿瘤病灶缺乏特异度与灵敏度,如今在 NDDS 表面修饰能够靶向前列腺癌的配体(叶酸、胱氨酸、核酸适配体、PSMA 抗体等)并搭载吲哚菁绿,有望实现术中对前列腺癌肿瘤组织与盆腔转移淋巴结的快速识别。Wang 等^[23]利用脂质纳米材料制成脂质小泡,在脂质外壳上连接靶向 PSMA 的多肽与 ICG,通过静脉注射进入皮下荷瘤裸鼠体内,并每隔 5 min 收集裸鼠体内荧光图像,结果显示具有靶向 PSMA 的 ICG

脂质体能够短时间内完整呈现普通 ICG 脂质体无法显现的前列腺癌移植瘤。

4 结论与展望

随着 NDDS 技术不断发展,其在前列腺癌治疗领域中的研究愈加广泛与深入。对于前列腺癌传统治疗方式,NDDS 具有肿瘤靶向、药物缓释、放射增敏、多药联合等优势,有望增强药物治疗效果、减少药物的不良反应、抑制肿瘤耐药。同时,由于 NDDS 独特的肿瘤靶向、光热效应等物理特性,有望为今后前列腺癌带来基因治疗、光热治疗在内的新型治疗方式。不过目前推进 NDDS 实际应用于临床仍然存在许多阻碍。这些阻碍主要在于:一是 NDDS 长期使用是否会对人体造成伤害,需要临床试验进行验证;二是目前不乏有 NDDS 治疗前列腺癌早期临床试验因治疗效果未达预期而终止,如何提高 NDDS 在人体内的肿瘤靶向能力与治疗效果还有待进一步研究;三是 NDDS 制作工艺较为复杂,储存条件较为苛刻,实际运用于临床还需逐步完善制作工艺,简化储存运输条件;四是 NDDS 如何科学选择与搭配前列腺癌治疗药物,达到最佳的治疗效果与最小的不良反应。希望今后在材料科学与临床医学等领域科学家的共同努力下,解决目前 NDDS 临床应用的难点,使其在前列腺癌治疗中发挥重要作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Edis Z, Wang J, Waqas MK, et al. Nanocarriers-mediated drug delivery systems for anticancer agents: an overview and perspectives [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 1313-1330.
- [3] Björnmalm M, Thurecht KJ, Michael M, et al. Bridging bio-nano science and cancer nanomedicine [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(10): 9594-9613.
- [4] Dutta B, Barick KC, Hassan PA. Recent advances in active targeting of nanomaterials for anticancer drug delivery [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2021, 296: 102509.
- [5] Cohen L, Livney YD, Assaraf YG. Targeted nanomedicine modalities for prostate cancer treatment [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 56: 100762.
- [6] Wang Q, Zhang X, Sun Y, et al. Gold-caged copolymer nanoparticles as multimodal synergistic photodynamic/photothermal/chemotherapy platform against lethality androgen-resistant prostate cancer [J]. *Biomaterials*, 2019, 212: 73-86.
- [7] Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, et al. Impact of particle size and polydispersity index on the clinical

- applications of lipidic nanocarrier systems[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(2):111.
- [8] Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10018):545-557.
- [9] Qin X, Li Y. Strategies to design and synthesize polymer-based stimuli-responsive drug-delivery nanosystems[J]. *Chem Bio Chem*, 2020, 21(9):1236-1253.
- [10] Autio KA, Dreicer R, Anderson J, et al. Safety and Efficacy of BIND-014, a docetaxel nanoparticle targeting prostate-specific membrane antigen for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(10):1344-1351.
- [11] Sajjadi M, Nasrollahzadeh M, Jaleh B, et al. Carbon-based nanomaterials for targeted cancer nanotherapy: recent trends and future prospects[J]. *J Drug Target*, 2021, 29(7):716-741.
- [12] Comparetti EJ, Romagnoli GG, Gorgulho CM, et al. Anti-PSMA monoclonal antibody increases the toxicity of paclitaxel carried by carbon nanotubes[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 116:111254.
- [13] Vallet-Regí M. Nanostructured mesoporous silica matrices in nanomedicine[J]. *J Intern Med*, 2010, 267(1):22-43.
- [14] Wu D, Zhu ZQ, Tang HX, et al. Efficacy-shaping nanomedicine by loading Calcium Peroxide into Tumor Microenvironment-responsive Nanoparticles for the Antitumor Therapy of Prostate Cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(21):9808-9829.
- [15] Chen J, Yang Y, Xu D, et al. Mesoporous silica nanoparticles combined with AKR1C3 siRNA inhibited the growth of castration-resistant prostate cancer by suppressing androgen synthesis in vitro and in vivo[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 540:83-89.
- [16] Quick J, Santos ND, Cheng M, et al. Lipid nanoparticles to silence androgen receptor variants for prostate cancer therapy[J]. *J Control Release*, 2022, 349:174-183.
- [17] Chen Y, Xu Z, Lu T, et al. Prostate-specific membrane antigen targeted, glutathione-sensitive nanoparticles loaded with docetaxel and enzalutamide for the delivery to prostate cancer[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1):2705-2712.
- [18] Nagesh P, Johnson NR, Boya V, et al. PSMA targeted docetaxel-loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for prostate cancer[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 144:8-20.
- [19] Bennie LA, Feng J, Emmerson C, et al. Formulating RALA/Au nanocomplexes to enhance nanoparticle internalisation efficiency, sensitising prostate tumour models to radiation treatment[J]. *J Nano Bio Technology*, 2021, 19(1):279.
- [20] Zhang X, Liu N, Shao Z, et al. Folate-targeted nanoparticle delivery of androgen receptor shRNA enhances the sensitivity of hormone-independent prostate cancer to radiotherapy[J]. *Nano Medicine*, 2017, 13(4):1309-1321.
- [21] Wang L, Pei J, Cong Z, et al. Development of anisamide-targeted PEGylated gold nanorods to deliver epirubicin for chemo-photothermal therapy in tumor-bearing mice[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14:1817-1833.
- [22] Liu Y, Shang W, Liu H, et al. Biomimetic manganese-eumelanin nanocomposites for combined hyperthermia-immunotherapy against prostate cancer [J]. *J Nano Bio Technology*, 2022, 20(1):48.
- [23] Wang Y, Lan M, Shen D, et al. Targeted nanobubbles carrying indocyanine green for ultrasound, photoacoustic and fluorescence imaging of prostate cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:4289-4309.

(收稿日期:2022-10-11)