

# 多药传递系统在药物联合治疗中的应用

吴柯静<sup>1</sup>, 刘源岗<sup>1,2</sup>, 王士斌<sup>1,2</sup>

(1. 华侨大学 化工学院, 福建 厦门 361021;

2. 华侨大学 生物材料与组织工程研究所, 福建 厦门 361021)

**摘要:** 介绍聚合物/药物配合体多药物传递系统、脂质体多药物传递系统、聚合物微胶束多药物传递系统等几类典型的多药物传递系统(multi-drug delivery system, MDDS). 综述上述多药物传递系统在疾病的多药联合治疗及联合诊断、成像、治疗等领域的研究进展. 以期为 MDDS 的设计及临床药物更有效的治疗提供参考, 具有重要开发应用价值.

**关键词:** 联合治疗; 药物传递系统; 长效预后; 协同增效

**中图分类号:** R 318.08

**文献标志码:** A

目前,关于人类疾病的药物治疗方案,依靠单一药物往往达不到最佳的治疗效果,基于多种药物同时给药的联合治疗已成为有效的解决方案之一. 联合治疗通常指 2 种或 2 种以上的具有药理学活性的药物同时给药,或者联合不同类型疗法(如化学疗法和放射疗法等)的综合治疗方案. 由于许多疾病分子的复杂性,多种药物的治疗不同于单一药物的治疗,可以在患病的细胞内通过调节不同的信号通路,最大化治疗效果,克服药物抵抗机制,产生协同治疗的效果,从而减少使用剂量. 同时,联合治疗对于更好的长效预后,减少副作用也发挥重要作用<sup>[1]</sup>,已广泛应用于癌症<sup>[2-5]</sup>、艾滋病<sup>[6-7]</sup>、疟疾<sup>[8]</sup>、多发性硬化<sup>[9]</sup>、高血压<sup>[10-11]</sup>等疾病的治疗. Suarez-Pinzon 等<sup>[12]</sup>研究显示 GLP-1 联合胃泌素共同治疗,可以通过提高胰岛  $\beta$  细胞生物量、减少胰岛细胞的凋亡和抑制胰岛素抵抗等,比单独用药更有效的维持血糖浓度. 此外,药物投递系统在药物治疗中的研究也较多,如脂质体体系<sup>[13]</sup>、聚合物微胶束体系<sup>[4,14]</sup>、聚合物药物配合体系<sup>[1,15]</sup>等. 这些制剂技术可以提高某些具体目标的靶向性,具有一定的缓/控释效果,从而减少药物的使用剂量、降低毒副作用、提高疗效. 然而,当前的药物传递系统(drug delivery system, DDS)大多用于单一药物的投递,关于药物联合治疗的研究相对较少. 考虑到联合治疗已成为多种疾病治疗的主要手段,合理设计多药物传递系统(multi-drug delivery system, MDDS)对于疾病的治疗将起到非常重要的作用. 本文综述了几类典型的多药传递系统(聚合物/药物配合体、脂质体、聚合物微胶束等)在疾病的多药联合治疗及联合诊断、成像、治疗等领域的研究进展,并展望其未来发展趋势.

## 1 聚合物/药物配合体联合治疗

聚合物/药物配合体相比于传统的化学治疗,具有如下 3 个明显的优势:1) 纳米尺寸使其具有增强渗透与阻滞效应(EPR),从而聚集在肿瘤细胞周围,实现肿瘤细胞的靶向性<sup>[16]</sup>;2) 降低结合药物的毒副作用;3) 细胞通过内吞作用摄取后,能逃脱药物抵抗机制,包括 p-糖蛋白介导的多药抵抗(MDR). 到目前为止,仅有从聚乙二醇(PEG)、聚谷氨酸(PGA)、多糖、N-(2-羟丙基)-甲丙烯酸甲酯(HPMA)等衍

**收稿日期:** 2013-12-30

**通信作者:** 刘源岗(1979-),男,博士,副教授,主要从事生物医学材料及组织工程支架材料的研究. E-mail: ygliu@hqu.edu.cn.

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(31000441, 31170939);福建省自然科学基金资助项目(2013J01189);福建省高等学校杰出青年科研人才培养计划(JA12004);华侨大学中青年教师科研提升资助计划(ZQN-PY108)

生出的配合体有进入临床试验. 例如, HPMA 共聚物载阿霉素 (DoxDocks) 配合体 PK1 (也叫 FCE28068) 是在 1994 年第一个合成的聚合物配合体进入临床 I 期试验. 此后, HPMA 共聚物配合一些化疗药物, 如紫杉醇、铂酸盐、喜树碱等也已进入临床试验. 目前也合成了载有不同靶向药物的配合体用于不同疾病的治疗研究<sup>[17]</sup>.

1.1 配合体联合药物治疗

药物与聚合物联合载药的方式有多种<sup>[1]</sup>, 如图 1 所示. 尽管早有研究制备出了包含有靶向残基和药物的聚合物/药物配合体, 但将 2 种或 2 种以上的药物联合载入单个聚合物载体中的研究仍然较新. 将多种药物接合到单个载体上, 可以完成所有药物的同时传递. 研究也发现: 在单个聚合物配合体上同时载入多种药物, 比在单一复合体上各自载入一种药物共同作用, 具有更好的药效. 多种药物复合到单个载体上面, 可以保证药物具有相同的体内分布, 进而最大化联合治疗的效果<sup>[14]</sup>. Vincent 等<sup>[17]</sup>首次制备出联合内分泌治疗和化学治疗药物的聚合物配合体, 即 HPMA 接枝多肽 Gly-Phe-Leu-Gly 后共载氨鲁米特 (AGM) 和阿霉素 (Dox) 形成聚合物配合体, 用以增强抗乳腺癌的药物活性. 实验结果显示: 药物 AGM 和 Dox 协同作用, 相比于临床用药 PK1 显著增加了体外细胞毒性. 另外, HPMA 共聚物配合体相对于 Dox(92%, 1 h), 显示出了更低的溶血活性(10%, 1 h), 可以用于静脉注射给药.

1.2 配合体联合不同治疗手段治疗

通过合理的设计, 在单个纳米体系中同时载入多种组分, 如具有光学的、电学的、pH 值相应的响应材料, 不仅可以实现单个材料的特殊性能, 还可以提高传统的传感、成像和治疗的效率, 并促进化学和生物化学成像、多通道成像、同时诊断和治疗等技术的发展. Wu 等<sup>[18]</sup>设计出了一种先进的多功能药物传递纳米体系(图 2), 用聚合物纳米凝胶作为三维支架, 共价结合 ZnO 量子点到热敏性的 PEG 修饰的凝胶网络支架中, 然后在纳米凝胶的边缘部位适当的添加 Au, 形成 ZnO-Au@PEG 复合凝胶. 该体系成功整合了强荧光 ZnO 量子点(PLOY $\approx$ 23%), 金属 Au 和热敏纳米凝胶于直径 100 nm 左右的纳米材料中. 实验结果显示: 该复合纳米凝胶可同时充当高分辨率的生物传感器(温度传感)、荧光试剂的肿瘤细胞成像以及化学-光热协同联合治疗的智能药物传递载体, 有望在未来临床应用中对于癌症治疗中的诊断、治疗和监控起到良好的作用.

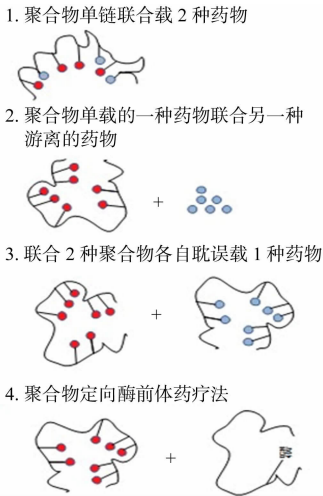
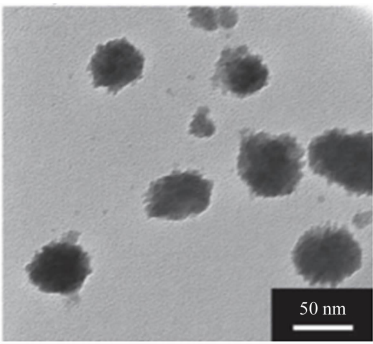
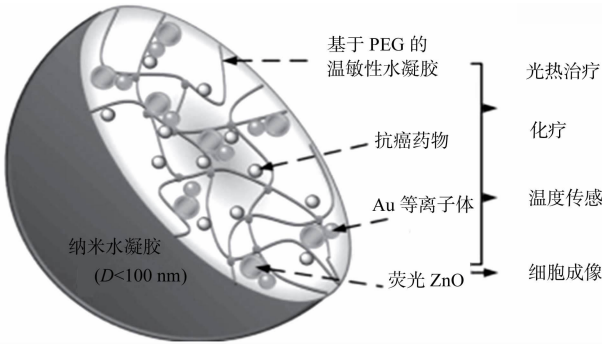


图 1 聚合物药物联合治疗的情况  
Fig. 1 Different descriptions for drug-combination therapy



(a) 三元复合响应性纳米凝胶模式图 (b) ZnO-Au@PEG 复合凝胶透射电镜图

图 2 多功能纳米药物传递体系

Fig. 2 Multifunctional nano drug delivery system

此外, Wang 等<sup>[19]</sup>制备了一种基于支链淀粉的 pH 敏感性纳米粒共载甲氨蝶呤 (MTX) 和康普立停 A4(CA4) 的复合体, 其中 MTX 作为化疗药物通过化学键接入到 pH 敏感性的支链淀粉衍生物 URPA 上, CA4 作为抗血管生成药物直接载入 MTX-URPA 纳米粒中. 实验结果表明: 该体系在释放性能上具有较好的 pH 响应性. 体内外研究均发现 CA4 和 MTX 显示出了顺序释放的现象, 并且 CA4/MTX-

URPA 纳米粒可以增强抗肿瘤和抗血管形成效应,提高药物在血液中的长效循环,增加药物在肝脏和肿瘤细胞内的分布等. Larson 等<sup>[20]</sup>制备并表征了载有抗癌药物氨基格尔德霉素(AHGDM)和多烯紫杉醇(DOC),接枝热激蛋白(HSP)葡萄糖调节蛋白 78 靶向多肽 WDLAWMFRLPVG 的 HPMA 复合体. 结果表明:共载药 HSP 靶向的 HPMA 复合体相比于天然的靶向多肽蛋白具有更为有效的结合. 在中度热激处理(43 ℃, 30 min)后,单载 DOC 的 HSP 靶向 HPMA 复合体对于人类前列腺细胞(DU145)的半数致死浓度为 2.4 mol · L<sup>-1</sup>,共载的 HSP 靶向 HPMA 复合体与过热处理结合显示出了联合治疗的协同作用. 在小鼠体内注射 10 mg · kg<sup>-1</sup>的复合体后,可以维持肿瘤缩小近 30 d 左右.

## 2 脂质体体系联合治疗

脂质体是由两亲性磷脂双分子层构成的球形药物载体,具有内部水相和外部脂双层结构,可以载入亲水性或亲脂性的药物. 目前,在基于纳米颗粒的药物联合传递体系里,脂质体是唯一进入临床试验的一类载体,联合载阿糖胞苷和柔红霉素(5 : 1)的脂质体 CPX-351 与联合伊立替康和氟脲苷(1 : 1)的脂质体 CPX-1 均已进入临床Ⅱ期的研究<sup>[5]</sup>.

脂质体的联合治疗多数需要与其他聚合物材料复合进行联合载药,才能达到更好的治疗效果. Sen-gupta 等<sup>[21]</sup>制备了共载药脂质体包覆 PLGA 的纳米粒体系,将抗血管生成药物康普立停载入脂质体中、阿霉素载入聚合物 PLGA 中进行联合治疗,前者能够比后者更快释放出来. 体系利用肿瘤细胞的生理学特征,即可以通过新生的血管提供的营养物质进行快速地、不受抑制地增殖,一旦纳米复合体系靶向进入肿瘤细胞,通过康普立停快速的释放,可以将其附近的血管关闭,同时将载有阿霉素的纳米粒封闭在肿瘤细胞内,杀死肿瘤细胞. 实验结果显示:相比于不具备有顺序释放的载康普立停和阿霉素的脂质体而言,此复合体系对于患有 Lewis 肺癌和 B16/F10 黑色素瘤的小鼠模型,均有非常好的疗效及较小的全身毒性. Hare 等<sup>[22]</sup>合成了 2 种配体修饰过的脂质体药物同时靶向肿瘤细胞(TC)和肿瘤血管生成细胞(TV)进行联合治疗.

研究发现,联合治疗较单一药物的治疗有较好的疗效,2 种脂质体药物给药的顺序不会影响药物联合的疗效. 预先进行 TV 治疗后的第 4 d,另一种药物的给药会使得在肿瘤部位的累积剂量增加,进一步研究发现联合治疗在获得相同疗效情况下可以比单独用药减少一半的药物剂量. Aryal 等<sup>[23]</sup>合成了一种磁性脂质体/聚合物复合纳米颗粒(MHNPs). MHNPs 由 PLGA 核心组成,包含了约 5%左右的 5 nm 超顺磁氧化铁颗粒(USPIOs),采用脂质体和 PEG 稳定体系,Gd<sup>3+</sup>离子直接与脂质体外部的单层螯合. 在黑色素瘤小鼠模型内,通过对 Gd<sup>3+</sup>元素含量的测定,注射 MHNPs 24 h 后,约 3%左右在肿瘤部位聚集,2%进入血液循环. 在临床 3T 核磁扫描仪下,MHNPs 可以非常明显的在肿瘤部位聚集. Taratula 等<sup>[13]</sup>制备出纳米结构的脂质体多功能纳米体系(NLCS)用于肺部抗癌药物 DOX 或者多烯紫杉醇和 siRNA 的共同传递. siRNA 能够靶向作用于 BCL2 基因的 mRNA,抑制非泵细胞抵抗. NLCS 具有较好的肺癌细胞靶向效果,有效抑制肿瘤细胞的生长,同时对健康细胞的毒副作用较小.

## 3 聚合物微胶束联合载药

多载药微胶束是指在不同的区域内具有的功能模块所形成的复合多药传递体系,可以方便不同药物的载入、释放和靶向. 多载药微胶束比现存的多数聚合物微胶束结构更复杂、精细,可以在不同的功能模块内载入基因、药物或者多肽等生物活性物质,用以疾病的联合治疗<sup>[24]</sup>. 近 10 年来,尽管微胶束作为药物载体在癌症的诊断和基因治疗中发挥重要作用,但其多功能特性并没有完全发掘.

多载药微胶束的制备需要符合以下 6 个要求:1) 每种药物类型具有稳定的药代动力学性能;2) 每种药物之间以及和辅料之间没有相互对抗性能(只能协同或增加作用);3) 可以提高各种药物的水溶性;4) 联合有效地阻滞耐药细胞系的出现;5) 最低的药物剂型相关的副作用;6) 具有较广的多种细胞靶向性. 微胶束载体的多种结构,如图 3 所示. 图 3 中:a 为双层微球;b 为杂臂星型共聚物;c 为用于双载药的多区间微胶束;d 为树莓或足球状微胶束;e~f 为蠕虫状微胶束;i 为汉堡包状微胶束;j 为用以主动靶向癌细胞的微胶束,具有体内成像/追踪,细胞膜转运,pH 诱导 DOX 从可降解的 PEO-b-PCL 共聚

物微胶束中释放的多种功能。

此外,Shin 等<sup>[14]</sup>制备了一种载有多种治疗药物的聚合物微胶束用于水溶性较差的抗肿瘤药物的共同传递。通过合成 PEG-b-PLA 微胶束,可以同时传递 3 种药物紫杉醇(PTX)、依托泊苷(ETO)、多烯紫杉醇(DCTX)等。实验结果显示:共载药物的复合体在 24 h 内具有较好的稳定性,酸性糖蛋白 17 的复合可以进一步稳定不同的疏水性药物达 24 h。Han 等<sup>[25]</sup>报道了一种聚(2-恶唑啉)(Pox)微胶束用以载 2 种或 3 种药物,包括 PTX,DOX,17-AAG,ETO 等,体系可以显著提高药物的载入量达 50%左右,并且 Pox 共聚物具有化学灵活性,可以载更多的药物或者提高药物的载入量。

## 4 其他体系联合载药

除了以上常用的药物载体体系,研究者也制备出一些其他结构特征的 DDS 用于药物的联合治疗。Mi 等<sup>[26]</sup>研究制备了一种靶向性共载 DOX、顺铂、HER、赫赛汀的维生素 E 修饰的琥珀酸酯顺铂前体药纳米颗粒;He 等<sup>[27]</sup>制备了一种基于 pH 响应的多孔二氧化硅纳米颗粒的多药传递体系用以克服多药耐药性机制;Acton 等<sup>[28]</sup>研究了基于两面性 PEG 修饰的树枝状大分子在联合治疗中的应用;Meng 等<sup>[29]</sup>使用多孔二氧化硅纳米粒共同传送药物/siRNA 的联合;Zhang 等<sup>[30]</sup>利用基于超支化聚氨酯水凝胶用以癌症联合化疗中多种药物的控制释放;Ma 等<sup>[31]</sup>用超声靶向微泡破坏技术介导载药纳米微胶囊传递体系;Liu 等<sup>[32]</sup>在热敏水凝胶中包埋生物可降解微球;Salama 等<sup>[33]</sup>制备了一种双剂型体系用于口服和肺部两种方式给药的药物共同传递体系;Miao 等<sup>[34]</sup>制备出 PEG 修饰的石墨烯纳米片层用以药物的共同传递及光敏性研究等。

## 5 研究展望

MDDS 用于联合治疗提供了一种新的有效的治疗手段,但同时在引入其他的异构配合物体系后,体系的复杂性大大增强。目前,也仍然存在着低药物耐受、无特异性、多药抵抗、干扰药代动力学、影响生物分布等问题。

为了促进 MDSDS 的发展,今后的研究方向将主要集中在以下 5 个方向:1) 选取合适的药物及相应的最佳药物配比联合载药;2) 更好地解释药物释放的动力学机制;3) 生物安全性评价;4) 了解体内外产生效应的相关性,建立一种可以有效预测体内行为的体外评估体系;5) 设计具有独特结构特征的新型载体体系,例如为了调控不同药物的空间分布、减少药物因为直接接触造成的相互干扰。

本课题组设计制备了微包纳体系用于药物的联合治疗<sup>[35-36]</sup>,或者采用多囊脂质体结构<sup>[37]</sup>,这些体系均显示出了良好的顺序释放效果。随着 MDSDS 的进一步研究发展,药物联合治疗在人类疾病治疗方面将起着更为重要的作用。

## 参考文献:

- [1] GRECO F,VICENT M J. Polymer-drug conjugates: Current status and future trends[J]. Frontiers in Bioscience, 2008,13(1):2744-2756.
- [2] BROXTERMAN H J,GEPRGOPAPADAKOU N H. Anticancer therapeutics: "Addictive" targets, multi-targeted drugs, new drug combinations[J]. Drug Resistance Updates,2005,8(4):183-197.
- [3] KLIMO P,CONNORS J M. MOPP/ABV hybrid program: Combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease[J]. Journal of Clinical Oncology,1985,3(9):1174-1182.
- [4] DESALE S S,COHEN S M,ZHAO Y,et al. Biodegradable hybrid polymer micelles for combination drug therapy in ovarian cancer[J]. Journal of Controlled Release,2013,171(3):339-348.
- [5] JACK HU Che-ming,ZHANG Liang-fang. Nanoparticle-based combination therapy toward overcoming drug resist-

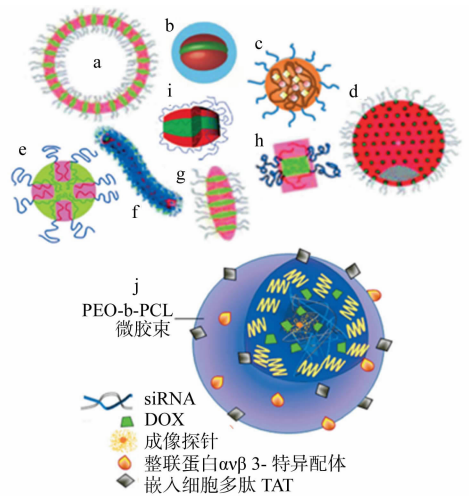


图 3 微胶束聚合物的结构

Fig. 3 Structure of micelle polymers

- ance in cancer[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2012, 83(8):1104-1111.
- [6] LI Ming-jie, KIM J, LI S, et al. Long-term inhibition of HIV-1 infection in primary hematopoietic cells by lentiviral vector delivery of a triple combination of anti-HIV shRNA, anti-CCR5 ribozyme, and a nucleolar-localizing TAR decoy[J]. *Molecular Therapy*, 2005, 12(5):900-909.
- [7] FINZI D, BLANKSON J, SILICIANO J D, et al. Latent infection of CD4<sup>+</sup> T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy[J]. *Nature Medicine*, 1999, 5(5):512-517.
- [8] MEMVANGA P B, COCO R, PRÉAT V. An oral malaria therapy: Curcumin-loaded lipid-based drug delivery systems combined with  $\beta$ -arteether[J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 172(3):904-913.
- [9] EDAN G, MILLER D, CLANET M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: A randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1997, 62(2):112-118.
- [10] GHOFRANI H A, WIEDEMANN R, ROSE F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2002, 136(7):515-522.
- [11] PRISANT L M, WEIR M R, PAPADEMETRIOU V, et al. Low-dose drug combination therapy: An alternative first-line approach to hypertension treatment[J]. *American Heart Journal*, 1995, 130(2):359-366.
- [12] SUAREZ-PINZON W L, POWER R F, YAN Y, et al. Combination therapy with glucagon-like peptide-1 and gastrin restores normoglycemia in diabetic NOD mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(12):3281-3288.
- [13] TARATULA O, KUZMOV A, SHAH M, et al. Nanostructured lipid carriers as multifunctional nanomedicine platform for pulmonary co-delivery of anticancer drugs and siRNA[J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 171(3):349-357.
- [14] SHIN H C, ALANI A W, RAO D A, et al. Multi-drug loaded polymeric micelles for simultaneous delivery of poorly soluble anticancer drugs[J]. *Journal of Controlled Release*, 2009, 140(3):294-300.
- [15] GRECO F, VICENT M J. Combination therapy: Opportunities and challenges for polymer-drug conjugates as anti-cancer nanomedicines[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2009, 61(13):1203-1213.
- [16] CHEN Wei-guang, WANG Shi-bin. Research progress in co-delivery of gene and chemotherapy drugs with nanocarriers for cancer therapy [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2013, 48(7):1091-1098.
- [17] VICENT M J, GRECO F, NICHOLSON R I, et al. Polymer therapeutics designed for a combination therapy of hormone-dependent cancer[J]. *Angewandte Chemie*, 2005, 117(26):4129-4134.
- [18] WU Wei-tai, SHEN Jing, BANERJEE P, et al. A multifunctional nanoplatfrom based on responsive fluorescent plasmonic ZnO-Au@ PEG hybrid nanogels[J]. *Advanced Functional Materials*, 2011, 21(15):2830-2839.
- [19] WANG Yin-song, CHEN Hong-li, LIU Yuan-yuan, et al. pH-sensitive pullulan-based nanoparticle carrier of methotrexate and combretastatin A4 for the combination therapy against hepatocellular carcinoma[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(29):7181-7190.
- [20] LARSON N, GORMLEY A, FRAZIER N, et al. Synergistic enhancement of cancer therapy using a combination of heat shock protein targeted HPMA copolymer-drug conjugates and gold nanorod induced hyperthermia[J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 170(1):41-50.
- [21] SENGUPTA S, EAVARONE D, CAPILA I, et al. Temporal targeting of tumour cells and neovasculature with a nanoscale delivery system[J]. *Nature*, 2005, 436(7050):568-572.
- [22] HARE J I, MOASE E H, ALLEN T M. Targeting combinations of liposomal drugs to both tumor vasculature cells and tumor cells for the treatment of HER2-positive breast cancer[J]. *Journal of Drug Targeting*, 2013, 21(1):87-96.
- [23] ARYAL S, KEY J, STIGLIANO C, et al. Engineered magnetic hybrid nanoparticles with enhanced relaxivity for tumor imaging[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(31):7725-7732.
- [24] AW M S, KURIAN M, LOSIC D. Polymeric micelles for multidrug delivery and combination therapy[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2013, 19(38):12586-12601.
- [25] HAN Ying-chao, HE Zhi-jian, SCHULZ A, et al. Synergistic combinations of multiple chemotherapeutic agents in high capacity poly(2-oxazoline) micelles[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2012, 9(8):2302-2313.
- [26] MI Yu, ZHAO Jing, FENG Si-shan. Targeted co-delivery of docetaxel, cisplatin and herceptin by Vitamin E TPGS-cisplatin prodrug nanoparticles for multimodality treatment of cancer[J]. *Journal of Controlled Release*,

- 2013,169(3):185-192.
- [27] HE Qian-jun,GAO Yu,ZHANG Ling-xia,et al. A pH-responsive mesoporous silica nanoparticles-based multi-drug delivery system for overcoming multi-drug resistance[J]. *Biomaterials*,2011,32(30):7711-7720.
- [28] ACTON A L,FANTE C,FLATLEY B,et al. Janus PEG-based dendrimers for use in combination therapy: controlled multi-drug loading and sequential release[J]. *Biomacromolecules*,2013,14(2):564-574.
- [29] MENG Huan,MAI W X,ZHANG Hai-yuan,et al. Codelivery of an optimal drug/siRNA combination using mesoporous silica nanoparticles to overcome drug resistance in breast cancer in vitro and in vivo[J]. *ACS nano*,2013,7(2):994-1005.
- [30] ZHANG Hong-bin,ZHAO Chen,CAO Hui,et al. Hyperbranched poly(amine-ester) based hydrogels for controlled multi-drug release in combination chemotherapy[J]. *Biomaterials*,2010,31(20):5445-5454.
- [31] MA Jing,DU Lian-fang,CHEN Ming,et al. Drug loaded nano-microcapsules delivery system mediated by ultrasound targeted microbubble destruction: A promising therapy method (review)[J]. *Biomedical Reports*,2013,1(4):506-510.
- [32] LIU Liu,WU Qin-jie,MA Xue-lei,et al. Camptothecine encapsulated composite drug delivery system for colorectal peritoneal carcinomatosis therapy: Biodegradable microsphere in thermosensitive hydrogel[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*,2013,106(1):93-101.
- [33] SALAMA R O,YOUNG P M,TRAINI D. Concurrent oral and inhalation drug delivery using a dual formulation system: The use of oral theophylline carrier with combined inhalable budesonide and terbutaline[J]. *Drug Delivery and Translational Research*,2013:1-12.
- [34] MIAO W,SHIM G,LEE S,et al. Safety and tumor tissue accumulation of pegylated graphene oxide nanosheets for co-delivery of anticancer drug and photosensitizer[J]. *Biomaterials*,2013,34(13):3402-3410.
- [35] LIU Yuan-gang,SUN Xue-zhan,WANG Shi-bin,et al. Preparation of nanoparticles embedded microcapsules (NEMs) and their application in drug release[J]. *Materials Letters*,2012,75(2):48-50.
- [36] LIU Yuan-gang, MAO Hong-hao, WANG Shi-bin,et al. Preparation and characterization of a novel embolic nano-in-micro drug delivery system[J]. *Chemical Journal of Chinese Universites*,2011,32(11):2574-2580.
- [37] LIU Yuan-gang,ZHENG Qi-yao,WANG Shi-bin. Preparation and characterization of DHAD/HRP co-loaded multivesicular liposomes[J]. *Journal of Fiber Bioengineering and Informatics*,2013,6(1):95-102.

## Application Research of Multi-Drug Delivery System in Drug Combination Therapy

WU Ke-jing<sup>1</sup>, LIU Yuan-gang<sup>1,2</sup>, WANG Shi-bin<sup>1,2</sup>

(1. College of Chemical Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021, China;

2. Institute of Biomaterials and Tissue Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021, China)

**Abstract:** This paper introduced several typical multi-drug delivery systems (MDDS) including polymer/drug conjugates multi-drug delivery system, liposome multi-drug delivery system, polymer/micelle multi-drug delivery system etc. The research progress of above-mentioned typical MDDS in the field of multi-drug combination therapy and the combination of diagnosis, imaging and therapy were reviewed. The purpose of this article is to provide a reference for the design of MDDS and more effective clinical drug treatment. And the research of MDDS will undoubtedly have an important role in the future exploitation and applications.

**Keywords:** combination therapy; drug delivery system; long term prognosis; synergy

(责任编辑: 黄晓楠 英文审校: 刘源岗)