

评述

内吞与胞吐在乳腺癌药物治疗中的影响机制及应用现状

胥梦琦^①, 段新星^{①*}

① 重庆医科大学超声医学工程国家重点实验室, 重庆 400016;

* 联系人, E-mail: xinxing.duan@cqmu.edu.cn

收稿日期: 2025-03-05; 接受日期: 2025-09-01; 网络版发表日期:

国家自然科学基金(批准号: 82402314), 重庆市自然科学基金(批准号: CSTB2023NSCQ-MSX0562)资助

摘要 乳腺癌是全球发病率最高的女性癌症, 严重影响着女性的健康。乳腺癌的治疗效果与治疗中的药物吸收效率密切相关, 内吞和胞吐是细胞物质运输的关键机制, 是决定药物吸收效率的主要因素, 在乳腺癌化疗、药物靶向递送和耐药性形成中均起着重要作用。其中, 内吞作用可增强药物吸收和靶向作用, 但可能伴随耐药性, 而胞吐则是耐药性形成的重要机制。本文综述了内吞和胞吐在乳腺癌药物治疗中的作用, 梳理了内吞与胞吐作用的机制和调控途径, 以及二者在乳腺癌药物治疗中的影响, 为提升乳腺癌的药物治疗效果提供了参考。

关键词 乳腺癌, 内吞作用, 胞吐作用, 药物递送, 治疗机制

乳腺癌 (Breast Cancer) 是全球发病率最高的女性癌症, 在我国发病率呈逐年上升趋势, 严重影响着女性的健康和生活质量。乳腺癌的治疗手段有手术治疗、化疗、放疗、内分泌治疗、免疫治疗以及分子靶向治疗等, 其中化疗、内分泌治疗、免疫治疗和分子靶向治疗等多种方式都依赖药物的作用来实现治疗效果, 其治疗效果与病灶肿瘤组织对药物吸收效率密切相关。因此, 提升癌细胞对于药物的吸收效率是改善乳腺癌治疗效果的关键之一。

细胞的药物吸收效率取决于物质的跨膜运输过程, 其中囊泡运输是细胞内不同膜区室之间以及与细胞外环境之间的基本通讯机制, 主要通过内吞作用和胞吐作用两个膜运输网络实现^[1]。内吞和胞吐是细胞

物质运输的关键机制, 也是决定乳腺癌治疗中药物吸收效率的重要因素, 二者在药物靶向递送、耐药机制及肿瘤微环境调控中发挥重要作用。内吞是细胞吸收外部物质的重要机制, 物质通过质膜内陷形成内体, 随后在内体中完成分类, 决定其被回收至质膜还是进入溶酶体降解。这一动态过程直接影响药物的细胞吸收效率和递送精准性。同时, 为了维持细胞膜的完整性和动态平衡, 胞吐过程与内吞过程紧密配合。胞吐通过将细胞内物质包装后释放至胞外, 既完成细胞间的物质交换, 又补充了因内吞作用而减少的质膜, 从而保持细胞稳态。该过程依赖高尔基体、溶酶体及其他细胞器的有序协作^[2]。深入理解内吞作用及其与胞吐过程的协同机制, 对于优化乳腺癌治疗策略具有重

要意义。

内吞和胞吐在乳腺癌治疗中扮演不同角色：内吞增强了药物的吸收和细胞内靶向作用，但也可能通过内吞药物结合靶点而引发耐药性。胞吐则通过将药物排出细胞外，这一过程是导致治疗耐药的重要机制。理解并调控这些途径是降低脱靶副作用和抗癌药物

在绝大多数的乳腺癌药物治疗中，细胞吸收是药物发挥作用的第一步。一般来说，药物主要通过三种途径进入细胞：跨质膜扩散、转运蛋白介导转运和内吞作用。药物进入细胞的具体途径，由药物的理化性质，如脂溶性、分子大小和电离度等因素决定，此外，

耐药性的重要策略^[3]。本文综述了内吞和胞吐在乳腺癌药物吸收中的关键功能及其在乳腺癌治疗中的应用及调控机制。

1 常见药物在乳腺癌细胞中的吸收途径

药物的吸收也会显著受到细胞膜的脂质组成和流动性的影响，这在耐药细胞中表现得尤为明显^[4]。深入了解乳腺癌细胞对不同药物的吸收机制，是优化治疗策略和提升疗效的关键一步。下表为临床中常见的乳腺癌治疗药物及药物吸收方式。

表 1 常见药物在乳腺癌细胞中的吸收途径
Table 1 Absorption Pathways of Common Drugs in Breast Cancer Cells

药物类型	药物分类	药物名称	药物分子量	药物吸收方式		
				跨质膜扩散	转运蛋白转运	内吞
化疗药物	蒽环类	阿霉素（Doxorubicin）	543.5 Da	√ ^[5]	有机阳离子转运蛋白 SLC22A16 ^[6] 、 OCT1-3 ^[7] 、 OCT6 ^[8] 、 有机阴离子转运多肽 OATP1A2 ^[7]	√ ^[9]
		表柔比星（Epirubicin）	543.5 Da	√ ^[10]	有机阳离子转运蛋白 OCT6 ^[11]	√ ^[12]
	紫衫烷类	紫杉醇（Paclitaxel）	853.9Da	√ ^[13]	有机阳离子转运蛋白 OCT6 ^[8] 有机阴离子转运多肽 OATP1A2 ^[7]	√ ^[14]
		多西他赛（Docetaxel）	807.9Da	√ ^[15]	有机阴离子转运多肽 OATP3A1、 OATP5A1 ^[16]	√ ^[15]
	氧氮磷环类	环磷酰胺（Cyclophosphamide）	261.1Da	√ ^[10]	转运蛋白 ABCC4 ^[17]	√ ^[18]
	铂类	顺铂（Cisplatin）	300.1Da	√ ^[19]	铜转运蛋白 Ctr1 ^[20]	√ ^[12,21]
	抗代谢药物	卡培他滨（Capecitabine）	359.4 Da	√ ^[22]	暂无	√ ^[23]
内分泌	雌激素受体调节剂	他莫昔芬（Tamoxifen）	371.5 Da	√ ^[24]	有机阴离子转运多肽 OATP1B1 ^[25]	√ ^[26]

泌 治 疗	芳香化酶抑制 剂	来曲唑（Letrozole）	285.3Da	√ ^[27]	有机阴离子转运 多肽 OATP1B ^[28]	√ ^[29]
	雌激素受体降 解剂	氟维司群（Fulvestrant）	606.8 Da	√ ^[30]	暂无	√ ^[31]
靶 向 药	HER2 靶向药	HER2 靶向（ADCC）	145~148kDa ^[32,33]	依赖与细胞表面 HER2 结合发挥作用 药物吸收依赖内吞作用		
		HER2 靶向（ADC）	148~153kDa ^[32,34]			
	通路抑制剂	PI3K-AKT 通路抑制剂 （LY294002）	307.34Da	√ ^[35]	暂无	√ ^[36]
		CDK4/6 抑制剂 （Abemaciclib）	506.6Da	√ ^[37]	暂无	暂无
		PARP 抑制剂 （Talazoparib）	380.4Da	√ ^[38]	暂无	√ ^[39]
免 疫 检 查 抑 制 剂	PD-1 抑制剂	帕博利珠单抗 （Pembrolizumab）	~146 kDa ^[40]	药物通过阻断 T 细胞或肿瘤细胞表面免 疫检查点分子介导的抑制信号，从而激活 抗肿瘤免疫。		
	PD-L1 抑制剂	阿特珠单抗 （Atezolizumab）	~145kDa ^[41]			
	CTLA-4 抑制 剂	伊匹单抗（Ipilimumab）	~148kDa ^[42]			
纳 米 粒 子 类 ^[43]	碳基纳米粒子（Fullerenes ^[44] 等）					
	金属纳米粒子（Ag ^[52] 、Au ^[53] 等）					
	陶瓷纳米粒子（TiO ₂ ^[54] 、SiO ₂ ^[55] 等）	粒径在 1~1000nm 之间 ^[45]		纳米粒子主要依赖内吞作用 ^[46] 进入乳腺 癌细胞，包括网格蛋白介导的内吞 ^[47] 、小 窝蛋白介导的内吞 ^[48] 、不依赖网格蛋白及 小窝蛋白介导的内吞 ^[49] 和巨胞饮 ^[50] 。粒 径、形状、表面电荷、表面功能化、蛋白 冠效应 ^[45,51] 等因素影响内吞的途径。		
	脂质纳米粒子（纳米乳剂 ^[56] 等）					
	半导体纳米粒子（ZnO ^[57] 等）					
	聚合物纳米粒子（聚乳酸 ^[58] 等）					

（注：未单独标注的药物分子量多来源于 NCBI（<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>），与实际药物说明书不一致的，以药物说明书为准。ADCC：抗体依赖性细胞毒作用。ADC：抗体-药物偶联物。）

由表 1 可见，内吞是癌细胞摄取药物最重要的方式之一，在不同的乳腺癌治疗研究中，均涉及到药物经由内吞进入细胞，从而发挥治疗作用。

除了传统的乳腺癌临床治疗方式外，现代医疗技术的飞速发展，特别是纳米药物递送系统的应用，为传统药物疗效的提升和新型治疗策略的拓展提供了新的可能。一些因药代动力学限制而未能投入临床使用的药物，也借助这些技术取得了突破性进展。在乳腺癌的治疗中，无论是传统疗法还是创新手段，内吞

和胞吐过程都在药物的吸收、释放及抗药性形成中扮演着关键角色。在一些前沿治疗方式中，例如，抗体-药物偶联物（ADC）和纳米颗粒药物等，药物均主要依赖内吞机制进入细胞以发挥作用。此外，尽管被动扩散也是药物进入细胞的普遍机制，但由于被动扩散仅适应于离子或小分子药物，且扩散效果主要取决于细胞内外浓度差或电位差，在实际临床治疗中可控范围与适用场景有限，故本文不做专门讨论。

2 内吞在乳腺癌治疗中的作用

2.1 内吞作用及其分类

内吞作用, 又称胞吞作用, 是细胞吸收外界大分子(如蛋白质和脂质)的重要过程, 通过细胞膜的内陷将物质转运到细胞内部。摄入的物质首先被包裹进入早期内体, 并进一步分选到多囊体/晚期内体、回收内体、溶酶体, 或通过细胞外囊泡释放到细胞外。

内吞作用可以根据功能大致分为吞噬作用和胞饮作用。吞噬作用主要存在于专业吞噬细胞中, 如巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞和树突状细胞, 负责清除病原体和大颗粒物质。而胞饮作用是乳腺癌细胞的主要内吞途径, 用于吸收细胞外分子和溶液。胞饮作用可以是组成性的(恒定进行), 也可以是受体介导的, 并受到严格调控。

根据其分子机制的不同, 胞饮作用进一步分为以下几种类型: 网格蛋白介导的内吞作用(CME): 依赖网格蛋白参与; 小窝介导的内吞作用(CvME): 依赖小窝蛋白参与; 巨胞饮作用: 涉及膜皱褶的形成; 非网格蛋白和非小窝蛋白依赖的内吞作用: 与脂筏区域相关^[4,59]。胞饮作用在乳腺细胞的物质转运、信号传递和细胞间通讯中发挥关键作用。不同类型的内吞机制对颗粒大小具有不同的适应性: 小窝蛋白介导的囊泡平均约为 60nm, 网格蛋白介导的囊泡平均约 120nm, 因此较小的纳米颗粒(如 20~40nm)更依赖小窝蛋白介导的内吞, 而相对较大的颗粒则倾向通过网格蛋白介导方式进入细胞。相比之下, 巨胞饮可摄取更大的颗粒(>500nm), 而其他的内吞途径最大只能运输 200-300nm 的载体。巨胞饮对药物尺寸不那么敏感, 因为其主要依赖于膜的非特异性变形与包裹, 而非特定的蛋白结构识别^[45]。

值得注意的是, 内吞作用发生时不仅实现了药物的摄入, 细胞膜上的受体蛋白也会与内吞囊泡一同进入细胞。对于不同的治疗药物, 这一过程可能对药物的治疗效果产生促进或拮抗的不同作用。可见, 内吞作用对于药物吸收具有多重复合影响, 深入研究内吞过程对于提升药物治疗效果具有重要意义。以下分别介绍内吞在乳腺癌药物治疗中发挥作用的的不同机制。

2.2 内吞介导的新型药物输送

(1) 纳米颗粒(NPs)。随着技术的不断发展, 更精准的药物递送方式逐渐成为研究热点, 其中纳米颗粒药物递送技术因其独特优势而备受关注。通过将药物与纳米材料(如脂质体、聚合物载体^[60]等)结合, 不仅能够提高药物的靶向性, 还能显著降低药物对正

常细胞的毒性。乳腺癌治疗中常见的纳米载体包含以下几类: 碳基纳米粒子(富勒烯^[44]、石墨烯^[61]、碳纳米管^[62]、碳量子点(CQDs)^[63]等)、金属纳米粒子(Ag^[52]、Cu^[64]、Au^[53]、Fe^[65]等)、陶瓷纳米粒子(TiO₂^[54]、SiO₂^[55]等)、脂质纳米粒子(脂质体、纳米乳剂、固体脂质纳米粒、外泌体^[56]等)、半导体纳米粒子(ZnO^[57]、MoS₂^[66]等)、聚合物纳米粒子(聚乳酸、壳聚糖^[58]、聚酰胺^[67]等)。

在纳米颗粒药物递送过程中, 内吞作用(包括网格蛋白介导的内吞^[47]、小窝蛋白介导的内吞^[48]、不依赖网格蛋白及小窝蛋白介导的内吞^[49]和巨胞饮^[50])是纳米颗粒进入细胞的主要途径。纳米粒子通过内吞作用进入细胞后被转运至早期内体进行分选, 部分 NPs 通过回收内体排出细胞, 其余 NPs 则转运至晚期内体并最终进入溶酶体。纳米粒子还可能进入细胞核、线粒体、内质网或高尔基体, 部分 NPs 与这些细胞器的膜融合, 最终剩余的部分会通过胞吐等分泌系统离开细胞^[46]。

通过纳米粒子可递送多种药物, 包括表 1 列出的多种化疗、内分泌治疗、靶向药物等, 这种不完全依赖纳米粒子递送的药物, 通过纳米粒子载药并优化纳米粒子的特性的方式能够显著提高药物递送效率。由于多柔比星(Dox)在临床治疗中存在心脏、肠胃和肝脏毒性, 其治疗范围受到限制。为应对这一问题, Prajapati R 等人通过牛血清白蛋白(BSA)纳米粒子包裹 Dox 进行研究, 发现该纳米粒子在乳腺癌细胞中的内化过程主要依赖于小窝蛋白介导的内吞作用和网格蛋白介导的内吞作用^[68]。此外, Zeng X 等人对乳腺癌耐药细胞的研究中发现, 与游离 Dox 处理相比, 通过巨胞饮和网格蛋白介导的内吞进入细胞的 Dox 包被纳米粒子(Dox-HBDL NPs)能诱导更多的细胞凋亡, 药物在内化后也会产生更多的药物积累, Dox-HBDL 及其释放的 Dox 主要被转运到溶酶体、内质网和线粒体^[69]。

优化纳米颗粒特性以促进内吞的发生, 是提高药物递送效率的重要手段。Rezaei T 等人利用叶酸(FA)修饰的 pH 响应性纳米颗粒在乳腺癌细胞系中显著增强了细胞的内吞作用, 从而提高了药物递送的效率^[70]。此外, 乳腺癌细胞与正常细胞在内吞机制上的差异也为纳米药物设计提供了依据。研究发现, 与非巨胞饮性的正常乳腺细胞 MCF-10A 相比, 乳腺癌细胞 MCF-7 具有显著的组成型巨胞饮活性。基于这一特性, 成功制备了符合 MCF-7 细胞巨胞饮需求的紫杉醇载体纳米颗粒(paclitaxel-PLGA-NPs)。这种纳米颗粒在 MCF-7 细胞中表现出更高的疗效, 同时对正

常细胞无毒性^[50]。

纳米粒子载药系统凭借其在药物保护、溶解性改善和靶向递送等方面的优势，使许多因易降解、溶解性差或缺乏有效递送机制而无法直接应用的候选药物，转化为可行的治疗方案。在天然产物中，以姜黄素为例，因其水溶性差、易降解及口服吸收率过低而应用受限^[71]，经负载于纳米粒子^[72,73]中，可显著提高其稳定性和抗肿瘤活性。类似地，siRNA 和 miRNA 可靶向沉默特定癌基因，具有高度的特异性和治疗潜力。然而裸露的 siRNA 和 miRNA 在体内系统给药后易被血清核酸酶降解、免疫系统清除或肾脏快速排出，导致细胞摄取率极低（仅占注射剂量的约 0.7%）^[74]。因此，为了提高 siRNA 和 miRNA 的治疗效果，研究者通过优化递送载体的核心和表面设计来增强递送效率。大多数研究采用聚乙二醇化（PEG 化）修饰表面，以保护递送系统免受核酸酶降解，并改善其在血液中的稳定性。

内吞作用在纳米颗粒药物递送中扮演着核心角色，深入理解并调控内吞机制，不仅能够提升药物的细胞吸收效率，还能降低药物毒性，为开发高效、低毒的纳米药物提供了重要支持。

（2）抗体-药物偶联物（ADC）。抗体-药物偶

联物（ADC）是一种靶向治疗药物，将抗原特异性单克隆抗体与高效细胞毒性药物通过化学连接子结合，利用抗体的靶向能力和药物的强效杀伤作用，能够精准识别并杀伤肿瘤细胞，同时降低对正常组织的损伤。在 HER2 阳性乳腺癌中，HER2 过度表达驱动癌细胞异常增殖。常见的抗体-药物偶联物（ADC），如 T-DM1（曲妥珠单抗与细胞毒性微管抑制剂 DM1 共价结合），通过靶向 HER2 受体发挥作用。这类药物中的抗体通过与致癌受体（HER2）结合，触发受体介导的内吞作用，抗体和受体被一起包裹进内吞小泡，进入细胞内部。内吞小泡在细胞内与溶酶体融合，在溶酶体的酸性环境下，ADC 中的抗体部分被降解，释放出细胞毒性药物 DM1。这一过程不仅通过消耗 HER2 受体抑制其信号传导，还能精准地在癌细胞内释放毒性药物，从而选择性地杀死癌细胞，提供显著的治疗益处^[75,76]。对 T-DM1 的研究表明，在两种 HER2 阳性乳腺癌细胞系中，小窝蛋白 Caveolin-1 表达较高的细胞系对该药物的敏感度是低表达细胞系的五倍^[77]。这些药物的疗效依赖于药物与 HER2 靶标结合后进入癌细胞的内化过程，因此内吞效率的高低会直接影响药物的疗效^[78]。

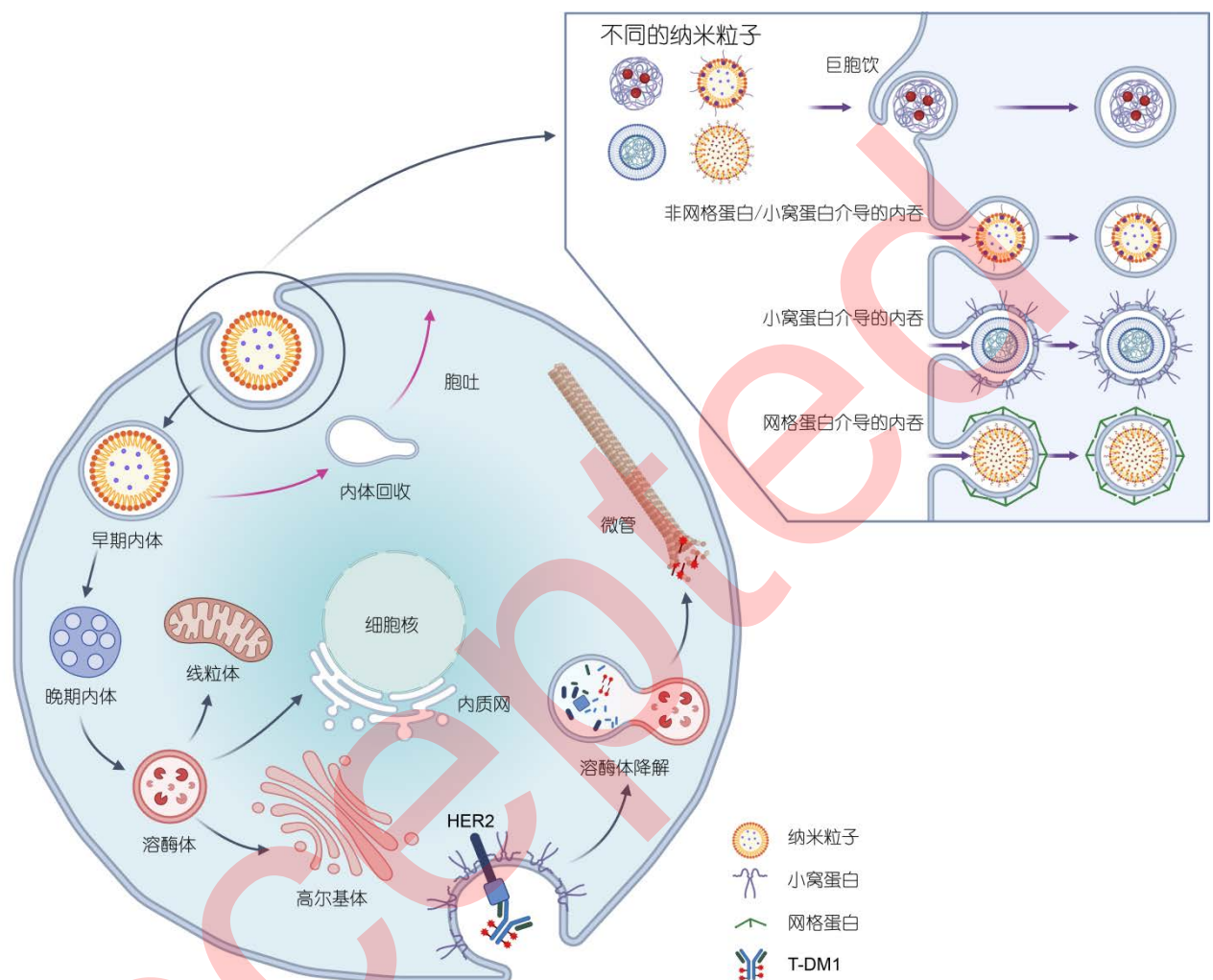


图 1 乳腺癌细胞内吞介导的新型药物递送。蓝色箭头指示新型药物内吞进入细胞的可能路径，紫色箭头指示细胞药物外排路径：左上侧为纳米粒子通过内吞途径进入细胞；右下侧为 T-DM1 通过小窝蛋白介导的内吞途径进入细胞。

Figure 1 Endocytosis-mediated novel drug delivery in breast cancer cells. The blue arrows indicate the possible internalization path of the novel drugs and the purple arrows indicate the externalization path. The upper left section shows nanoparticles entering the cell via the endocytic pathway, while the lower right section illustrates T-DM1 entering the cell through caveolin-mediated endocytosis.

2.3 通过内吞作用调控关键蛋白表达：增强抗癌治疗的新策略

内吞作用是调节细胞表面蛋白表达和信号传导的重要机制，通过诱导某些“坏的”目的蛋白的内吞，可以显著削弱其促癌作用。这一策略不仅能增强现有治疗的效果，还为抗癌药物研发提供了全新思路。

(1) 免疫检查点内吞，恢复免疫应答。PD-1 是一种关键的抑制性免疫检查点受体，通过与程序性死亡配体 1 (PD-L1) 结合，传递抑制效应 T 细胞活性的负性信号，使肿瘤细胞能够规避 T 细胞的杀伤作用，从而实现免疫逃逸。阻断这一免疫检查点的疗法

(ICB) 已成为多种癌症的一线治疗手段，展现了显著的临床疗效。然而，近年来一种新兴的免疫治疗策略逐渐受到关注，即通过诱导免疫检查点受体内吞来干扰其功能。这一方法通过促进 PD-1 或 PD-L1 的细胞内化，减少其在细胞表面的表达，从而阻断 PD-1/PD-L1 的相互作用，恢复效应 T 细胞的抗肿瘤活性。

Qiu Y 等人在三阴性乳腺癌分离出活化 T 细胞衍生的 PD-1 外泌体——Exo-PD-1，能够与细胞表面或外泌体上的程序性死亡配体 1 (PD-L1) 相互作用，通过网格蛋白介导的内吞作用诱导 PD-L1 的内化，

从而阻止后续 PD-L1 与 PD-1 的结合,从而恢复 T 细胞的活性和肿瘤免疫监视,增强抗肿瘤免疫^[79]。此外, Ben Saad 等人发现了双价抗体比单价抗体疗效更好的原因是,双价抗体除了能在空间上阻断 PD-1,还能够诱导交联促进细胞表面 PD-1 内吞^[80]。因此,除了在空间上阻断 PD-1 和 PD-L1 之外,操纵免疫检查点内吞及内体运输提供了一种促进抗癌免疫反应的新方法。

(2) 致癌受体内吞与降解,抑制致癌信号传导,增强药物疗效。已有研究表明,致癌受体 EGFR^[81]、HER2^[82]都可通过内吞作用从细胞表面移除,下调其在细胞膜上的表达,从而达到抑制下游致癌信号通路或是增强药物疗效的作用。

传统观点认为,致癌受体在被内吞并包裹于囊泡后,其下游的致癌信号会受到抑制。然而,内吞并不意味着受体会永久消失——它可能被回收至细胞膜、转运至其他胞内区室,或被送入溶酶体降解。内体中的分选过程决定了其最终走向。通过调控这一过程,促进受体向溶酶体途径偏移,可实现对致癌受体的永久性下调,从而抑制其介导的信号通路。

目前,不同致癌受体的研究进展和方向各有侧重,以下将分别进行介绍。

EGFR (表皮生长因子受体) 的过度表达与细胞增殖加速、疾病进展及预后不良密切相关。癌细胞通过多种机制维持 EGFR 异常信号通路的活性,包括增强 EGFR 表达、激活突变以及逃避内吞降解等。EGFR 通过网格蛋白介导的内吞作用内化后,主要通过溶酶体降解途径下调其表达^[83]。部分内化的 EGFR 会被暂时隔离在囊泡中,这种隔离能够暂时抑制 EGFR 介导的肿瘤存活信号,能够增强如顺铂等化疗药物的疗效。相反,当 EGFR 内吞过程被抑制时,肿瘤细胞能够通过自身产生的 TGF- α (一种生长因子) 部分逃避化疗药物诱导的细胞死亡,进而降低化疗的杀伤效果^[84]。EGFR 的溶酶体降解可终止其下游的 PLC γ -PKC、PI3K-Akt、Ras-ERK1/2、STAT 通路^[85]。

基于 EGFR 内吞调控的重要性,研究发现肿瘤抑制因子 Bif-1 在调控 EGFR 内吞和降解过程中发挥关键作用。Bif-1 通过促进 EGFR 的内吞和溶酶体降解,抑制异常信号传导。Bif-1 的缺失会导致内吞的 EGF 在 Rab5 阳性内体中滞留,延缓 EGFR 的降解,从而维持 Erk1/2 的活性,促进细胞迁移和侵袭^[81]。因此,增强 Bif-1 的功能可以加速 EGFR 的内吞和降解,进而抑制乳腺癌细胞的迁移和转移。

HER2 的超交联能够触发其内化,基于该机制开发的聚合物-药物结合物,在 HER2 阳性细胞中显著

增强了内吞效率和药物递送效果^[82]。Austin C.D. 等人的研究发现,曲妥珠单抗 (Trastuzumab) 并不会显著下调表面 HER2 的表达,而是在内吞后,与受体一起循环。然而, Geldanamycin (GA, Hsp90 抑制剂) 能够通过促进内体中 HER2 的降解分选,让更多的 HER2 被溶酶体降解,从而有效降低 HER2 的水平^[86]。基于相同治疗原理的药物还有褪黑素,治疗后的乳腺癌细胞转录组特征显示,褪黑素治疗能够显著负向调控 EMT, KRAS, SRC, NF- κ B 和 IL6-JAK-STAT3 基因集^[87]。

其他的致癌受体,如 T β Rs (T β R1 和 T β R2)^[88], IGF-1R^[89], 虽然在其他癌症中已有研究,但是在乳腺癌中关于内吞及内吞途径等方面的研究还较少,未来还有较大的探索空间。

在此基础上,围绕受体内吞与溶酶体降解的精准调控——LYTAC (溶酶体靶向嵌合体) 技术作为新一代靶向降解工具,正逐渐展现出广阔的应用前景。LYTAC 分子可同时结合膜蛋白或胞外蛋白的胞外结构域,以及细胞表面的溶酶体转运受体,从而引导目标蛋白经内吞进入细胞,并最终送往溶酶体降解^[90]。这种策略可高效清除传统方法难以作用的胞外或膜结合蛋白,特别适用于肿瘤中致癌受体的靶向降解与信号阻断。目前在乳腺癌研究中,LYTAC 在多种乳腺癌模型中均表现出良好的治疗效果,包括:三阴性乳腺癌小鼠模型^[91] (靶向 PD-L1), ER+乳腺癌细胞系^[92] (靶向 EpCAM) 以及 HER2+乳腺癌细胞系 (靶向 HER2^[93]、靶向 EGFR^[94])。

(3) 内吞蛋白水解酶,减少细胞伪足形成,限制乳腺癌侵袭。快速增殖的恶性细胞通常具有酸性的肿瘤微环境 (TME),这种酸性环境诱导了蛋白水解酶 (如基质金属蛋白酶: MMPs) 的活性。这些酶对周围的基质细胞具有毒性,能够降解细胞外基质 (ECM),导致组织重塑和局部侵袭,从而为肿瘤细胞的播散创造有利条件^[95]。肿瘤细胞播散的初始阶段依赖于对细胞外基质 (ECM) 的蛋白水解重塑,其中膜型 1 基质金属蛋白酶 (MT1-MMP) 是关键酶。癌细胞通过动态调控表面 MT1-MMP 的水平,并将其从细胞内储存库转运至细胞表面,集中在侵袭足 (ECM 降解突起) 上,从而高效执行 ECM 降解,促进肿瘤侵袭和迁移^[96,97]。据此, Hu J 等人的研究发现促进 MT1-MMP 内吞,可以减少细胞侵袭。CIP4 (也称为 TRIP10) 是一种衔接蛋白,它通过促进 MT1-MMP 的内吞作用,抑制其表面表达,从而减少肿瘤侵袭相关的膜突出结构的形成,限制乳腺癌细胞的侵袭性。CIP4 敲低会增强 MT1-MMP 的表面表达

和肿瘤侵袭能力。总之，CIP4 通过促进 MT1-MMP 的内吞抑制了伪足形成，从而显著降低肿瘤细胞的侵袭能力。这一发现提示，靶向 CIP4 或增强 MT1-MMP

的内吞作用可能成为抑制乳腺癌侵袭性伪足生成的新型治疗策略^[98]。

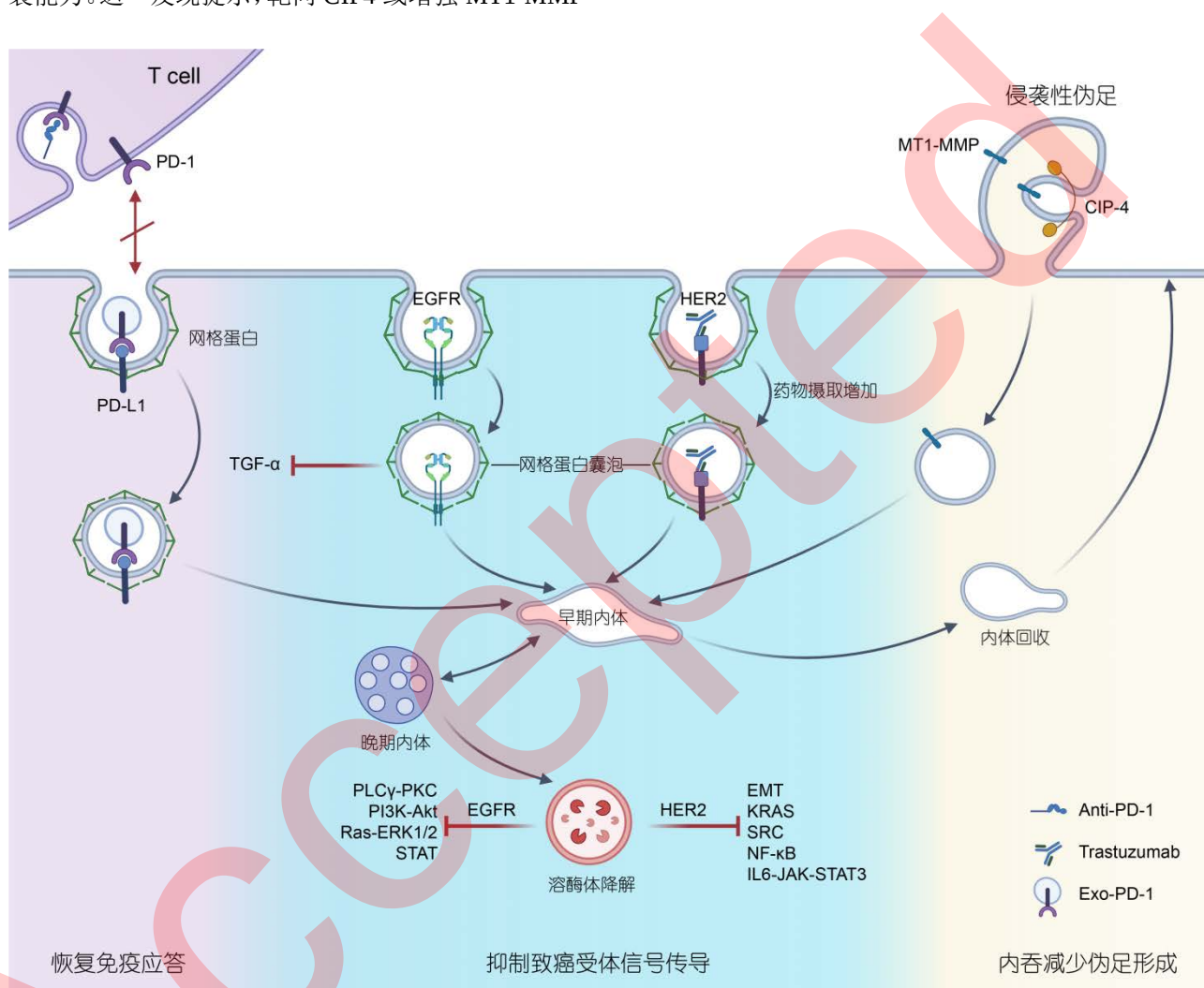


图 2 内吞作用调控关键蛋白表达。恢复免疫应答：促进 PD-1 和 PD-L1 的内吞，使配体和受体无法结合，恢复免疫监视；抑制致癌受体信号传导：致癌受体被细胞内吞形成早期内体，下游肿瘤生长因子及其通路受到抑制。部分受体在内体中被回收至细胞膜，另一部分则被溶酶体降解，减少受体回收数量，进一步阻断下游信号；内吞减少伪足形成：蛋白水解酶被内吞后会减少侵袭性伪足形成。

Figure 2 Endocytosis-Mediated Regulation of Key Protein Expression. Restoration of Immune Response: Enhanced endocytosis of PD-1 and PD-L1 prevents ligand-receptor binding, restoring immune surveillance. Inhibition of oncogenic receptor signaling: Oncogenic receptors are internalized into early endosomes, leading to suppression of downstream tumor growth factors and their signaling pathways. A portion of these receptors is recycled back to the plasma membrane from endosomes, while others are targeted for lysosomal degradation, reducing receptor recycling and further blocking downstream signaling. Reduction of Invasive Pseudopodia Formation: Endocytosis of proteases diminishes invasive pseudopodia formation.

2.4 内吞引发的耐药性与肿瘤侵袭

值得注意的是，内吞在乳腺癌治疗中能够起到积极作用，在特定情形下也可能会产生消极作用。内吞

作用在乳腺癌治疗中既可能增强药物吸收，提高疗效，也可能通过移除细胞表面的靶标受体，导致靶向药物失效，成为耐药性的潜在诱因。在乳腺癌中，重组人 TRAIL (rhTRAIL) 是一种通过死亡受体 DR4 和 DR5

诱导细胞凋亡的强效靶向药。然而,多数乳腺癌细胞系对 TRAIL 表现出抗性或耐药性。Yaqin Zhang 等人的研究显示,TRAIL 受体通过网格蛋白依赖的内吞途径进行持续组成型内吞,使死亡受体内化。正是细胞表面受体表达的丧失导致了乳腺癌细胞对 rhTRAIL 的耐药性。研究显示抑制内吞可以恢复 DR4 和 DR5 介导的 TRAIL 信号传导^[99]。

对于依赖抗体与细胞表面靶标结合的药物,内吞可能通过移除抗体-靶标复合物而降低药物效果。抗体依赖性细胞毒作用 (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC) 是一种重要的免疫机制,其核心过程是免疫效应细胞通过表面的 Fc 受体识别并结合靶细胞上抗体,激活先天免疫效应功能,从而释放细胞毒性分子(如穿孔素和颗粒酶)来杀死靶细胞^[100]。这种连接的稳固性和持续时间对于 ADCC 的效率至关重要。如果抗体因内吞作用而从细胞表面移除,免疫效应细胞就会无法有效识别或攻击靶细胞,从而降低药物疗效。此外,内吞还可能中断效应细胞信号传递的完整性,进一步削弱抗体药物的作用。

单克隆抗体 (mAb) 在癌症治疗中的抗肿瘤机制主要依赖于激活先天免疫效应功能,其中抗体依赖性细胞毒作用 (ADCC) 是其发挥作用的关键机制之一。通过暂时抑制内吞作用,增加可用靶标和 ADCC 的持续时间能够改善药物的治疗效果。基于这个原理,乳腺癌治疗中,可以通过洛伐他汀 (lovastatin) 暂时消耗 Caveolin-1,抑制内吞作用。单克隆抗体曲妥单抗 (trastuzumab) 依赖于 ADCC 机制,抑制 HER2 的内化可提高曲妥单抗介导的 ADCC 水平,从而增强药物对肿瘤疗效^[101]。利用内吞增强单克隆抗体的疗效已经在其他癌症中进行了临床初步实践,Chew H Y 等人在头颈部粘膜鳞状细胞癌患者的人体临床试验中成功证明,丙氯拉嗪 (PCZ) 可以用于暂时可逆地抑制治疗性单克隆抗体靶向的膜蛋白的体内内吞作用。暂时的内吞作用抑制可增强靶标可用性并提高自然杀伤细胞介导的 ADCC 的效率^[102]。该团队也在乳腺癌中进行了相似的研究,并发布了一个海报,证明 pcz 在乳腺癌小鼠实验中的安全性和有效性,虽然文章暂未发表,但仍对通过抑制内吞来增强乳腺癌中基于 ADCC 药物的疗效具有指导性意义。

另一方面,内吞作用在调节肿瘤的转移中也起着重要作用。内吞作为细胞调节和传导信号的重要过程,几乎影响癌细胞所有的转移步骤^[103]。如内吞能够在 Matriptase (一种膜锚定的蛋白酶) 与 EGF 信号通路之间建立联系,并通过小泡运输促进肿瘤功能。EGF 信号通过促进 Matriptase 与 EGFR 一同内吞,使

Matriptase 在内体酸性环境中被激活,并通过外泌体分泌到细胞外,激活 HGF/c-Met 信号通路,形成 EGF 信号的第二波长信号。内吞不仅延长了 Matriptase 的活化时间,还通过外泌体运输使其蛋白酶活性作用远距离扩展,切割肿瘤微环境中的 pro-HGF 和细胞外基质,增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[104]。

3 胞吐在乳腺癌治疗中的作用

3.1 胞吐作用及其分类

在人体细胞中,胞吐 (exocytosis) 是一种将细胞内小泡与质膜融合,将内容物释放到细胞外的过程。作为和内吞并存的另一个物质跨膜运输的重要机制,在影响乳腺癌药物吸收中的作用也不容小觑。

胞吐作用通常可分为三种:组成型、调节型和溶酶体胞吐。组成型分泌中,胞吐作用是自发进行,不依赖于特定的刺激,存在与所有类型的细胞中。在这种分泌途径中,运输小泡从高尔基体到细胞膜,并立即进行膜融合。对于调节型的分泌,则必须有特定的信号(如钙离子浓度的增加)来触发,分泌蛋白在反面高尔基体网中通过分选与响应的受体结合,从而分选到分泌小泡中^[105]。而溶酶体胞吐相对较少见,这种胞吐方式与钙调节相关,运输小泡会将未消化的内含物释放到胞外。

胞吐与内吞在时间和空间上密切耦合,以确保小泡的持续供应和膜的平衡。例如,在神经突触中,胞吐释放神经递质来传递信号,紧接着的内吞回收则保障了突触的持续功能。而在癌细胞中,胞吐常常将抗癌药物排出细胞,降低药物在细胞内的浓度,削弱治疗效果。这种机制在乳腺癌等肿瘤中尤为明显,胞吐过程在药物耐受性上扮演着关键角色。

3.2 胞吐作用引发的耐药机制与肿瘤侵袭

胞吐通过分泌蛋白质、RNA 和外泌体,促进乳腺癌细胞生长、侵袭及耐药,并影响肿瘤微环境和免疫逃逸。其调控机制的研究有助于揭示乳腺癌进展机制,并为精准治疗提供新思路。

目前,三种胞吐途径中,溶酶体胞吐与肿瘤的耐药机制和侵袭关系最为密切。

快速增殖的肿瘤细胞通过增强葡萄糖消耗和无氧糖酵解产生大量酸性代谢物,导致肿瘤微环境 (TME) 酸化 (pH 6.0~6.8)。为了维持细胞内稳态,肿瘤细胞上调质子外排转运体(如 V-ATPase、MCTs 等),将细胞内质子排出,进一步加剧 TME 的酸性。酸性 TME 会抑制免疫细胞功能并促进癌细胞适应性

存活。与此同时，肿瘤细胞的胞质通常偏碱性，而溶酶体则高度酸化（pH 4.5~5.0），形成了显著的胞质-溶酶体 pH 梯度。

溶酶体胞吐在药物耐药性中发挥重要作用。显著的胞质-溶酶体 pH 梯度对于多数为疏水性弱碱性的抗癌药物（如阿霉素）的分布和活性产生重要影响：在酸性 TME 中，这些药物更容易质子化，难以穿透细胞膜，药物在肿瘤细胞外部积聚；而一旦进入细胞，它们会在溶酶体中富集，从而无法有效到达细胞核或激酶靶点，最终导致耐药性的增加^[95]。此外，药物隔离能够激活转录因子 EB（TFEB），促进溶酶体的生物合成，进一步增强药物的隔离作用。抗癌药物的溶酶体隔离不仅增加了溶酶体的数量，还触发了溶酶体胞吐作用，将药物排出细胞外，进一步加剧了耐药性^[106]。

溶酶体胞吐在肿瘤侵袭中通过多种机制发挥关键作用。首先，胞吐释放质子至细胞外，使微环境酸化（酸中毒）。其次，胞吐分泌蛋白酶（如 Cathepsins）和外泌体，重塑细胞外基质（ECM），降低基质屏障强度，增强癌细胞的侵袭性和转移能力^[107]。此外，胞吐还影响溶酶体的空间分布，在酸性微环境下，溶酶体从核周区域转移至细胞边缘，并形成更大的囊泡，进一步增强胞吐活性，加速肿瘤进展^[108]。乳腺癌治疗中，已有研究证明癌细胞迁移与侵袭性增强与溶酶体胞吐相关：放射治疗后存活的癌细胞侵袭性增强，源于溶酶体胞吐活性的改变，这一改变由调控溶酶体运输的小 GTP 酶 Arl8b 激活增强所致。溶酶体胞吐的增强促进蛋白酶的分泌与 ECM 降解，进而提升细胞侵袭性^[109]。在三阴性乳腺癌中，mTOR 信号通路常处于过度激活状态。抑制 mTOR 复合物 1（mTORC1）可促进细胞-基质接触区域的溶酶体胞吐过程，使携带 MT1-MMP 的内溶酶体通过膜链与质膜连接，将 MT1-MMP 转运至细胞表面，增强其膜暴露水平，从而增强乳腺癌细胞的侵袭能力^[110]。

在其他癌症研究中，同样表明胞吐与癌症的侵袭有关。溶酶体胞吐依赖 LAMP1 和 NEU1 的协同作用，肉瘤通过 NEU1 促使溶酶体胞吐增加，释放外泌体并下调水解酶，从而降解重塑 ECM，促进侵袭；此外，胞吐也帮助肿瘤细胞排出溶酶体趋化性化疗药物，加剧其耐药性和恶性表型^[111]。Zhitomirsky B 等人使用 Hela 细胞进行实验发现，化疗药物在溶酶体中的积累可促使溶酶体迁移至细胞膜并通过溶酶体胞吐释放药物。这一过程通过微管轨道转运，并促进溶酶体与细胞膜融合，释放溶酶体酶如 Cathepsin D 至细胞外，进而加剧肿瘤的多药耐药性，并可能影响肿瘤侵

袭、血管生成和转移^[112]。

胞吐不仅影响传统化疗药物，还影响纳米粒子药物的递送效率，胞吐会导致纳米颗粒从细胞中排出，从而降低治疗效果。2016 年，沈阳药科大学研究了胞吐在多药耐药（MDR）乳腺癌细胞中的作用，特别是在耐药性乳腺癌细胞（MCF-7/ADR）对药物载体 PAMAM 树枝状聚合物的影响。PAMAM 是一种可包裹化疗药物或基因物质的纳米载体，但在 MCF-7/ADR 细胞中，胞吐显著增强，主要由 P-糖蛋白（P-gp）和多药耐药相关蛋白（MRP）介导，将 PAMAM-NH₂ 排出细胞外，相较于敏感性细胞（MCF-7）的 60%，仅有 27.8% 的 PAMAM-NH₂ 在 24 小时后滞留在细胞内。这种胞吐通过膜循环降低细胞内药物积累，削弱治疗效果^[113]。无独有偶，2021 年，浙江大学发现 PAMAM-NH₂ 的正电荷进一步增强了胞吐，尤其通过穹窿蛋白（MVP）介导的核外排出显著增加。这些研究揭示了胞吐在耐药细胞中对纳米药物输送的影响，提示需通过表面修饰等策略克服这一障碍^[67]。2018 年，Zhu X，等人首次系统探讨了二维纳米材料在细胞中的纳米-生物相互作用及其在抗胞吐增强协同癌症治疗中的应用。该研究采用二维纳米材料 MoS₂，在乳腺癌 MCF-7 细胞系中通过抑制胞吐作用减少药物外排，实现了低剂量药物的有效协同治疗效果^[114]。类似地，在介孔二氧化硅纳米粒子的吸收中也可以通过抑制胞吐作用增强药物输送效果^[115]。

此外，溶酶体胞吐还通过调控质膜及其相关蛋白的组成，影响细胞信号转导。研究表明，胞吐作用能够改变质膜上磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸（PI(3, 4, 5)P₃）的分布，从而影响信号通路的活性。例如，An S J 等人发现通过调节质膜上的 PI(3, 4, 5)P₃ 水平帮助上皮细胞中 EGFR 激活 PI-3K/AKT 通路^[116]。总之，溶酶体胞吐在肿瘤进展和耐药性中扮演多重角色。它不仅通过酸化 TME、重塑 ECM 和增强侵袭性促进肿瘤转移，还通过隔离和排出抗癌药物显著降低药物疗效，导致多药耐药性。此外，胞吐对纳米药物递送的负面影响进一步凸显了其在肿瘤治疗中的重要性。未来研究应聚焦于开发临床中抑制溶酶体胞吐的策略，如调节 TME 的 pH 值、靶向溶酶体生物合成或阻断胞吐相关蛋白（如 TFEB、NEU1 等），以克服肿瘤耐药性并提高治疗效果。同时，优化纳米药物设计，通过表面修饰或抑制胞吐作用，可能为精准肿瘤治疗开辟新途径。

4 内吞与胞吐调控在乳腺癌治疗中的应用及前景

调控内吞与胞吐作用,可对乳腺癌的治疗效果起到积极作用。内吞途径作为乳腺癌细胞吸收药物的主要途径,改善内吞作用能够显著提高乳腺癌药物的吸收率,这一点在新药物设计中已经逐渐得到应用^[70,117,118]。而胞吐作为影响药物吸收的重要途径,其调控也逐渐被研究者关注。

4.1 内吞与胞吐的研究方法

(1) 内吞的研究方法

在内吞研究中,常用方法包括影像检测、蛋白和基因表达、定量分析、功能干预和电生理技术等,能够从多个层面对内吞过程进行定性定量研究。

在影像检测方面,包括光学显微镜、电子显微镜和原子力显微镜^[119]。在光学显微镜中,以荧光技术为重点观测内吞,如共聚焦、全内反射荧光(TIRF)显微镜等等。研究对象可通过荧光标记(如与抗体偶联的荧光染料)进行示踪,结合荧光显微镜在不同时间点获取细胞内的荧光分布,从而追踪研究对象在细胞中的定位变化。在电子显微镜中,电子束代替了光线。如扫描电子显微镜(SEM)提供纳米级分辨率,能够直观呈现细胞表面结构(如微绒毛、膜皱褶)及内吞泡形成等超微结构变化,为内吞激活提供形态学证据^[120]。原子力显微镜能够在纳米级甚至原子级分辨率下直接探测实空间中的各种信号,与荧光显微镜相结合,可以对单个生物分子结构和动态相互作用进行多参数表征。

在蛋白和基因表达分析方面,Western blot可用于检测内吞相关蛋白的表达水平及其磷酸化状态,从分子层面辅助判断内吞活性。通过分离内吞囊泡并结合基于质谱(MS)的蛋白质组学方法,不仅可以识别参与内吞过程的关键蛋白,还能对其表达水平进行定量分析。此外,还可借助DNA微阵列或RNA测序等高通量测序技术,研究内吞相关基因的表达谱变化^[45]。

在定量分析方面,由于内吞是一个能量依赖的主动过程,实验常基于4°C抑制内吞摄取,37°C启动内吞这一点来设计实验^[121]。结合流式细胞术(flow cytometry)能够定量检测药物的内吞情况。酶联免疫吸附试验(ELISA)亦可用于检测细胞膜表面受体数量变化,从而间接反映受体是否被内化,是评估内吞的重要手段之一。

在功能干预方面,研究者常采用化学抑制剂,如

抑制CME的chlorpromazine,抑制CvME的filipin III等等来验证特定内吞途径的参与^[99]。此外,基因沉默技术,如siRNA敲低AP2或clathrin抑制网格蛋白介导的内吞,敲低Caveolin-1、Flotillin-1抑制非网格蛋白依赖的内吞,或是基因敲除的动物模型都能够实现对内吞具体途径进行分析^[120]。

在电生理技术方面,膜片钳技术可用于监测内吞过程中的膜电容变化,由于内吞和胞吐都与离子(如Ca⁺、Na⁺)密切相关,因此该技术常用于研究内吞和胞吐中离子的作用机制^[122-124]。

(2) 胞吐的研究方法

胞吐的研究方法在技术手段上与内吞类似,影像检测、蛋白与基因表达分析等均可使用,此外,根据研究内容不同,也可采用一些特定的研究技术。

在功能干预方面,胞吐过程可通过多种化学抑制剂或遗传工具加以干预^[125],如抑制溶酶体胞吐的抑制剂:Cytochalasin D、Bafilomycin A1、Nocodazole和LY294002^[115];也可利用基因沉默技术,如可以通过siRNA敲低SNARE和Sec1/Munc18蛋白分析组成型胞吐^[126]。

在影像检测方面,pH敏感探针^[127](如pHluorin)常用于实时可视化囊泡融合与释放,判断是否发生了内吞或胞吐过程。其基本原理是:在中性pH(如胞外环境)下具有强荧光信号,而在酸性环境(如内吞囊泡或溶酶体内)中荧光被淬灭。通过追踪荧光信号的变化,可动态监测囊泡的内吞与胞吐活动。此外,单根碳纤维超微电极的计时安培法(CFA)也是目前研究单细胞水平胞吐作用的标准技术之一,结合荧光成像能够帮助研究者更好地理解胞吐的机制^[128]。

在定量分析方面,流式细胞术和元素分析均可以帮助进行定量分析,尤其适用于纳米颗粒、药物或金属离子的胞吐研究^[129]。其中,元素分析是一种绝对定量的方法,对于含有金、银等独特元素的纳米颗粒,元素分析常作为测定其在细胞内外分布的重要手段。火焰/石墨炉原子吸收光谱仪、电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)、电感耦合等离子体发射光谱(ICP-OES)是分析无荧光但含有金属元素的纳米颗粒最常用的仪器。

4.2 增强内吞的方法与应用

增强细胞内吞作用的策略在肿瘤治疗中具有重要应用价值,主要包括以下几类:

(1) 药物调控。Liu Z等人用褪黑素处理三种HER2+乳腺癌细胞系细胞,发现褪黑素减弱了HSP90伴侣蛋白复合物对其客户蛋白HER2的保护作用,触

发了 HER2 的泛素化并随后通过内吞溶酶体降解 HER2。褪黑素对 HER2 信号的抑制作用显著增强了泛 HER 抑制剂奈拉替尼在 HER2 阳性乳腺癌细胞中的细胞毒性作用^[87]。利福平 (Rifampicin) 作为世界卫生组织推荐的一线抗结核药物,近年来在癌症研究中也展现出潜在的应用价值。研究表明,利福平能够增强肝细胞癌中网格蛋白介导的内吞作用^[130]。利福平与纳米粒子共轭也能够加速纳米粒子在人类鳞状细胞癌细胞内的内吞,提高了其在靶细胞中的浓度,从而增强了药物的递送效率和治疗效果^[131],虽然乳腺癌中暂未有与其相关的研究,但是仍具有参考意义。

(2) 纳米载体表面修饰。Rezaei T 等人研究了囊泡型纳米载体的表面改性在乳腺癌细胞中对内吞的增强作用,比较了透明质酸 (HA)、叶酸 (FA) 和聚乙二醇 (PEG) 三种生物活性分子的修饰效果。实验结果表明,叶酸 (FA) 修饰的 pH 响应性纳米颗粒在乳腺癌细胞系中显著增强了细胞的内吞作用,从而提高了药物递送的效率^[70]。

(3) 受体聚集增强内吞。已有研究表明通过靶向抗体诱导 HER2 的交联/聚集可以增强其向溶酶体传递和降解的能力。Zhu W 等人在人乳腺癌细胞系中证明,使用亲和素/链霉亲和素-生物素系统交联细胞膜结合的抗体-受体复合物,可以加速曲妥珠单抗的内化^[132]。同样利用受体聚集内吞效应的治疗策略还包括树枝状大分子、适配体和纳米颗粒^[120]。

(4) 物理手段。一种新颖的策略是利用低强度超声 (LIUS) 产生的机械应力,增强细胞内网格蛋白介导的内吞作用,从而促进双磷酸盐在 MCF-7 人乳腺癌细胞中的药物渗透^[133]。当前研究表明,超声可以通过引发膜损伤来激活细胞膜修复机制。膜修复主要通过内吞和胞吐协同完成:内吞作用移除受损细胞膜,而胞吐作用重建新的膜结构^[134]。对于不会引发空化效应的超声参数,通常认为是机械应力的作用促进内吞作用^[133]。作为一种无创的体外治疗手段,LIUS 在促进内吞方面展现出广阔的研究前景。

4.2 抑制内吞的方法与应用

实验室常用的内吞抑制剂包括: filipin III (FLN, 用于抑制膜域/小窝内吞)、chlorpromazine (CPZ, 用于抑制网格蛋白介导的内吞, CME), 以及 Phenylarsine oxide (PAO, 通用的内吞抑制剂)^[99]。此外,蔗糖和 concanavalin A (ConA) 也能抑制内化,但作用较为非特异性。显性负性 epsin 突变体 monodansylcadaverine (MDC) 特异性抑制 CME 途径,而 methyl- β -cyclodextrin (M β CD) 对小窝内吞

途径有较强选择性^[135]。然而,多数内吞抑制剂同时抑制多种内吞途径,且目前缺乏对内吞抑制剂的系统研究,因此不详细列出。对于这一点,建议使用不同的抑制剂组合或是补充其他实验交叉验证以得到更有说服力的结果。

除了实验室中常见的内吞抑制剂,还有其他的化合物能够抑制内吞,改善肿瘤治疗效果。如 V-ATPase 抑制剂 archazolid, 在小鼠乳腺癌模型中能显著抑制癌细胞的体内转移。实验结果揭示, archazolid 通过影响内吞和外排途径,调节 Rac1 的运输与活化,从而降低 Rac1 活性,阻碍其在细胞前缘的定位,干扰癌细胞的定向运动。此外, archazolid 还能改变 EGFR 和 Akt 的局部分布,从而限制肿瘤扩散。该研究指出, V-ATPase 通过调控内吞途径中的关键信号分子,显著促进肿瘤的侵袭和转移能力^[136]。该团队后续还发现 archazolid 触发与肿瘤生长抑制相关的代谢应激和细胞凋亡的能力与干扰缺氧诱导因子 1 α 信号通路和铁代谢有关。V-ATPase 抑制会导致细胞缺铁,从而影响铁依赖性酶 PHD 和 RNR 的活性,这为干扰癌症治疗中的铁代谢提供了新的选择^[137]。

在临床研究中,已有初步探索基于抑制内吞来增强免疫介导的抗体依赖性细胞毒性 (ADCC)。例如, 2008 年发现拉帕替尼通过抑制 HER2 的酪氨酸激酶活性,阻止 HER2 内吞和降解,促使受体在细胞表面积累。与曲妥珠单抗联合使用时,拉帕替尼减少了 HER2 去功能化,稳定了无活性 HER2 二聚体,从而增强 ADCC 效果^[76,101,138]。此外, PCZ 作为实验室中常用的内吞抑制剂,亦被广泛用于临床止吐和抗精神病药治疗。研究表明, PCZ 可在临床剂量下安全且可逆地抑制内吞,并进一步增强自然杀伤细胞介导的 ADCC 效率^[102]。尽管已有研究显示内吞抑制在抗肿瘤治疗中的潜力,但其作为药物靶点的临床应用仍处于早期阶段,尚需进一步研究验证其安全性与疗效。

4.3 内吞与胞吐的综合调控

在一些乳腺癌治疗中,可通过基因调控等方式对内吞与胞吐实现同步影响,从而起到抗癌效果。例如, Wittkowski 等研究表明,乳腺癌中与胞吞胞吐相关的基因 (如 ATP8A1、ANO4、AGPAT3 等) 在肿瘤扩散和转移中发挥关键作用。这些基因通过调控磷脂质转运和代谢,影响内吞、胞吐及外泌体包装,进而促进转移微环境的形成。通过干预这些基因,特别是利用 α 环糊精清除磷脂质,有望成为控制乳腺癌局部扩散和转移的新疗法,尤其对三阴性乳腺癌患者意义重大^[139]。Chen L 等人通过小窝相关的内吞作用绕过溶

酶体降解并阻断纳米粒子从内质网外排,这一策略实现了内吞和胞吐调控,从而增强内质网滞留,促进免疫原性细胞死亡并加强抗肿瘤免疫效果,与抗 PD-L1 疗法联合使用可克服免疫原性细胞死亡 (ICD) 诱导下的适应性 PD-L1 富集^[140]。

目前,胞吐机制已经作为抗癫痫药物^[141]作用机制的新靶点在,目前的研究中,通过抑制胞吐来增强乳腺癌治疗效果的研究尚不多见。在一些纳米粒子细胞摄取的报告中,有了一些初步的研究显示,可通过表面改性等方式来增加或者抑制胞吐作用^[142,143]。值得指出的是,胞吐并非仅具有不利影响,其在生理和治疗中的正向作用同样重要。外泌体的释放即依赖于胞吐机制,其生物合成始于内吞,通过内体形成腔内囊泡 (ILV)^[144]并组装为多泡体 (MVB),部分 MVB 与细胞膜融合后,经胞吐将 ILV 以外泌体的形式释放到细胞外基质中^[145]。外泌体富含蛋白质、脂质及核酸等多种活性分子^[146],已在乳腺癌中被广泛用于液体活检标志物^[147]、缓解或逆转乳腺癌耐药性以及药物递送载体^[146,148]。研究表明,调控胞吐过程的关键蛋白亦在外泌体释放中发挥调节作用^[149],提示胞吐与外泌体途径之间存在紧密联系。

总体而言,针对胞吐,特别是内吞与胞吐联合调控的研究尚处于起步阶段。考虑到内吞作用在临床治疗中的广阔应用前景,深入探讨胞吐与内吞的综合调控机制,不仅对乳腺癌治疗具有重要意义,更为癌症精准治疗的策略提供了新的思路和潜力,预示着其在肿瘤微环境调控中的深远影响。

5 结论与展望

乳腺癌的治疗中,内吞和胞吐作为重要的细胞运输机制,参与了药物递送、靶向治疗以及耐药性的形成过程,对治疗效果起到了多重影响作用。通过调节内吞与胞吐作用,可有效增强乳腺癌的药物治疗效果。通过优化内吞途径,能够提高靶向药物和纳米药物的吸收效率,从而增强治疗效果。然而,内吞对于不同作用机制的药物既可能带来治疗的提升,也可能引发耐药性,表现为“利弊兼具”的特性。因此,未来需要深入探讨不同内吞机制的作用原理,以制定更有效

的乳腺癌治疗策略。胞吐作为细胞排出胞内物质的主要途径,与耐药性和肿瘤侵袭密切相关,调控该过程在肿瘤治疗中也显得尤为重要。针对复杂的肿瘤微环境,精准干预内吞与胞吐,将有助于优化药物递送效率并抑制肿瘤耐药性,从而提高治疗成功率。

然而,目前关于调控内吞与胞吐作用从而提升乳腺癌治疗效果尚未形成成熟的应用及治疗方案,其瓶颈主要来自两个方面。一是针对不同药物的内吞与胞吐作用机制尚未得到充分研究,很多药物进入细胞的起效机制尚处在“黑箱”状态,因此无法针对性地进行内吞与胞吐的有效调控;二是内吞与胞吐的调控研究大多处于实验阶段,尚未应用于临床治疗,实验中所使用的增强剂和抑制剂的毒副作用尚不明确,安全性和有效性均有待验证。因此,未来需要对不同的药物在细胞吸收过程中的内吞和胞吐作用进行系统研究,在药物吸收机制实现精准研究,同时,需要对调控内吞和胞吐作用所采用的药剂及其生物学影响进行深入研究,从而达到安全、精准地提升乳腺癌药物治疗的目的。

值得指出的是,利用新兴的物理手段对内吞作用进行调控也是促进药物吸收的有效手段,如电转染^[150,151]、超声辐照^[133,152,153]等,均被证明可通过内吞作用有效提升药物分子吸收效率。而其背后的机制仍有待进一步研究和证实,特别是在影响内吞作用的同时,是否还引发了其它的生物学效应,或对治疗效果及安全性起到不确定影响。以低强度超声辅助药物吸收为例,研究表明其在促进内吞的同时,还可能在细胞膜上产生穿孔效应^[154-156],从而产生一系列复杂的下游细胞分子效应^[157-160],因此,需对内吞作用伴随的复杂生物学响应进行系统地研究,才可进一步用于乳腺癌的增效治疗中。

总体而言,内吞与胞吐的动态平衡调控在乳腺癌治疗中具有关键意义^[76,161]。未来的研究若能更加深入地解析其分子机制,明确其调控过程中的安全性和有效性,必将对乳腺癌的治疗增效起到积极作用,推动乳腺癌治疗向精准化、个性化方向发展,从而真正推动技术进步,造福患者。

参考文献

- 1 Hendrix A, Westbroek W, Bracke M, et al. An ex(o) citing machinery for invasive tumor growth[J]. Cancer Research, 2010, 70(23): 9533-9537.

- 2 Rosato A S, Tang R, Grimm C. Two-pore and trpml cation channels: regulators of phagocytosis, autophagy and lysosomal exocytosis[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2021, 220: 107713.
- 3 Tashima T. Effective cancer therapy based on selective drug delivery into cells across their membrane using receptor-mediated endocytosis[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2018, 28(18): 3015–3024.
- 4 Muley H, Fadó R, Rodríguez-Rodríguez R, et al. Drug uptake-based chemoresistance in breast cancer treatment[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2020, 177: 113959.
- 5 Peetla C, Bhawe R, Vijayaraghavalu S, et al. Drug resistance in breast cancer cells: biophysical characterization of and doxorubicin interactions with membrane lipids[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2010, 7(6): 2334–2348.
- 6 Okabe M, Unno M, Harigae H, et al. Characterization of the organic cation transporter slc22a16: a doxorubicin importer[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005.
- 7 Otter M, Csader S, Keiser M, et al. Expression and functional contribution of different organic cation transporters to the cellular uptake of doxorubicin into human breast cancer and cardiac tissue[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 23(1): 255.
- 8 Hashimoto Y, Tatsumi S, Takeda R, et al. Expression of organic anion-transporting polypeptide 1a2 and organic cation transporter 6 as a predictor of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2014, 145(1): 101–111.
- 9 Bashiru M, Rayaam M, Ali N, et al. Interrogating the role of endocytosis pathway and organelle trafficking for doxorubicin-based combination ionic nanomedicines[J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2024, 7(8): 5359–5368.
- 10 Żółtowska K, Piotrowska U, Oledzka E, et al. Development of biodegradable polyesters with various microstructures for highly controlled release of epirubicin and cyclophosphamide[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 96: 440–448.
- 11 Nagai K, Fukuno S, Shiota M, et al. Differences in transport characteristics and cytotoxicity of epirubicin and doxorubicin in hepg2 and a549 cells[J]. *Anticancer Research*, 2021, 41(12): 6105–6112.
- 12 Moammeri A, Abbaspour K, Zafarian A, et al. PH-responsive, adorned nanoniosomes for codelivery of cisplatin and epirubicin: synergistic treatment of breast cancer[J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2022, 5(2): 675–690.
- 13 Tavares-Valente D, Baltazar F, Moreira R, et al. Cancer cell bioenergetics and ph regulation influence breast cancer cell resistance to paclitaxel and doxorubicin[J]. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2013, 45(5): 467–475.
- 14 Liu M, Liu S, Yang L, et al. Comparison between nab-paclitaxel and solvent-based taxanes as neoadjuvant therapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 118.
- 15 Palma G, Conte C, Barbieri A, et al. Antitumor activity of pegylated biodegradable nanoparticles for sustained release of docetaxel in triple-negative breast cancer[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 473(1–2): 55–63.
- 16 Kindla J, Rau T T, Jung R, et al. Expression and localization of the uptake transporters oatp2b1, oatp3a1 and oatp5a1 in non-malignant and malignant breast tissue[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2011, 11(6): 584–591.
- 17 Islam Md S, Islam M S, Parvin S, et al. Effect of gstp1 and abcc4 gene polymorphisms on response and toxicity of cyclophosphamide-epirubicin-5-fluorouracil-based chemotherapy in bangladeshi breast cancer patients[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(7): 5451–5457.
- 18 Sahrayi H, Hosseini E, Karimifard S, et al. Co-delivery of letrozole and cyclophosphamide via folic acid-decorated nanoniosomes for breast cancer therapy: synergic effect, augmentation of cytotoxicity, and apoptosis gene expression[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 15(1): 6.
- 19 Martinho N, Santos T C B, Florindo H F, et al. Cisplatin-membrane interactions and their influence on platinum complexes activity and toxicity[J]. *Frontiers in Physiology*, 2019, 9: 1898.
- 20 Ishida S, Lee J, Thiele D J, et al. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter ctr1 in yeast and mammals[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99(22): 14298–14302.
- 21 Li Q, Tian Y, Li D, et al. The effect of lipocisplatin on cisplatin efficacy and nephrotoxicity in malignant breast cancer treatment[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(24): 6462–6472.
- 22 Mader R M, Schrolnberger C, Rizovski B, et al. Penetration of capecitabine and its metabolites into malignant and healthy tissues of patients with advanced breast cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2003, 88(5): 782–787.
- 23 Bazilbayev S, Atraubaeva R, Alipbayev A, et al. Utilizing nano-crystals to enhance the efficiency of capeticabin on cadherins in breast cancer treatment[J]. *Journal of Nanostructures*, 2024, 14(2)[2025–04–16]. <https://doi.org/10.22052/JNS.2024.02.020>.
- 24 Wiseman H. Tamoxifen: new membrane-mediated mechanisms of action and therapeutic advances[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1994, 15(3): 83–89.
- 25 Gao C-M, Pu Z, He C, et al. Effect of oatp1b1 genetic polymorphism on the uptake of tamoxifen and its metabolite, endoxifen[J]. *Oncology Reports*, 2017, 38(2): 1124–1132.
- 26 Dreaden E C, Mwakwari S C, Sodji Q H, et al. Tamoxifen–Poly(ethylene glycol)–thiol gold nanoparticle conjugates: enhanced potency and selective delivery for breast cancer treatment[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2009, 20(12): 2247–2253.
- 27 Alemrayat B, Elhissi A, Younes H M. Preparation and characterization of letrozole-loaded poly(d,l-lactide) nanoparticles for drug delivery in breast cancer therapy[J]. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2019, 24(2): 235–242.
- 28 Taheri H, Li Y, Huang K M, et al. OATP1B-type transport function is a determinant of aromatase inhibitor–associated arthralgia

susceptibility[J]. *Cancer Research Communications*, 2025, 5(3): 497–511.

- 29 Ahmadi S, Seraj M, Chiani M, et al. In vitro development of controlled-release nanoniosomes for improved delivery and anticancer activity of letrozole for breast cancer treatment[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2022, Volume 17: 6233–6255.
- 30 Thomas S, Roche E, Desai P, et al. Characterizing safety, toxicity, and breast cancer risk reduction using a long-term fulvestrant eluting implant[J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 3028.
- 31 Nsairat H, Al-Sulaibi M, Alshaer W. PEGylated nanoassemblies composed of edelfosine and fulvestrant drugs: in vitro antiproliferative effect against breast cancer cells[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2023, 85: 104612.
- 32 Mohamed H E, Mohamed A A, Al-Ghobashy M A, et al. Stability assessment of antibody-drug conjugate trastuzumab emtansine in comparison to parent monoclonal antibody using orthogonal testing protocol[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, 150: 268–277.
- 33 Ruedas R. Structure and conformational variability of the her2-trastuzumab-pertuzumab complex[J]. *Journal of Structural Biology*, 2024.
- 34 Khadela A, Soni S, Shah A C, et al. Unveiling the antibody–drug conjugates portfolio in battling triple-negative breast cancer: therapeutic trends and future horizon[J]. *Medical Oncology*, 2022, 40(1): 25.
- 35 Davison Z, Dutkowski C, Gee J M W, et al. In vitro effects on mcf-7 breast cancer cells of signal transduction inhibitor/tamoxifen/eicosapentaenoic acid combinations and their simultaneous delivery across skin[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(11): 2516–2525.
- 36 Liu S, Shao X, Wang H, et al. HA-modified mesoporous silica/hydroxyapatite hybrid targeted nanoparticles loaded with cabazitaxel and ly294002 for enhanced treatment of triple-negative breast cancer[J]. *Materials Letters*, 2024, 371: 136949.
- 37 Chin B, Meng Lim W, Almurisi S H, et al. A quality-by-design approach to develop abemaciclib solid lipid nanoparticles for targeting breast cancer cell lines[J]. *Therapeutic Delivery*, 2025, 16(2): 123–137.
- 38 Belz J E, Kumar R, Baldwin P, et al. Sustained release talazoparib implants for localized treatment of brca1 -deficient breast cancer[J]. *Theranostics*, 2017, 7(17): 4340–4349.
- 39 DuRoss A N, Neufeld M J, Landry M R, et al. Micellar formulation of talazoparib and buparlisib for enhanced dna damage in breast cancer chemoradiotherapy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(13): 12342–12356.
- 40 Pluim D, Ros W, Van Bussel M T J, et al. Enzyme linked immunosorbent assay for the quantification of nivolumab and pembrolizumab in human serum and cerebrospinal fluid[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2019, 164: 128–134.
- 41 Imai R, Kitamura A. Successful treatment with atezolizumab in a haemodialysis patient with large cell neuroendocrine carcinoma[J]. *Respirology Case Reports*, 2023, 11(8): e01193.
- 42 Van Bussel M T J, Beijnen J H, Brandsma D. Intracranial antitumor responses of nivolumab and ipilimumab: a pharmacodynamic and pharmacokinetic perspective, a scoping systematic review[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 519.
- 43 Altammar K A. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14[2025–05–01]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2023.1155622/full>.
- 44 Xu J-R, Xie Y, Li J-W, et al. Development of fullerene nanospherical mirna and application in overcoming resistant breast cancer[J]. *Materials Today Chemistry*, 2022, 26: 101019.
- 45 Sousa De Almeida M, Susnik E, Drasler B, et al. Understanding nanoparticle endocytosis to improve targeting strategies in nanomedicine[J]. *Chemical Society Reviews*, 2021, 50(9): 5397–5434.
- 46 Behzadi S, Serpooshan V, Tao W, et al. Cellular uptake of nanoparticles: journey inside the cell[J]. *Chemical Society Reviews*, 2017, 46(14): 4218–4244.
- 47 Granja A, Nunes C, Sousa C T, et al. Folate receptor-mediated delivery of mitoxantrone-loaded solid lipid nanoparticles to breast cancer cells[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 154: 113525.
- 48 Smaldone G, Rosa E, Gallo E, et al. Caveolin-mediated internalization of fmoc-ff nanogels in breast cancer cell lines[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3): 1026.
- 49 Valsalakumari R, Yadava S K, Szwed M, et al. Mechanism of cellular uptake and cytotoxicity of paclitaxel loaded lipid nanocapsules in breast cancer cells[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 597: 120217.
- 50 Al-Humaidi R B, Fayed B, Shakartalla S B, et al. Optimum inhibition of mcf-7 breast cancer cells by efficient targeting of the macropinocytosis using optimized paclitaxel-loaded nanoparticles[J]. *Life Sciences*, 2022, 305: 120778.
- 51 Varma S, Dey S, Palanisamy D. Cellular uptake pathways of nanoparticles: process of endocytosis and factors affecting their fate[J]. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2022, 23(5): 679–706.
- 52 Montazersaheb S, Farahzadi R, Fathi E, et al. Investigation the apoptotic effect of silver nanoparticles (ag-nps) on mda-mb 231 breast cancer epithelial cells via signaling pathways[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e26959.
- 53 Dheyab M A, Aziz A A, Khaniabadi P M, 等. Gold nanoparticles-based photothermal therapy for breast cancer[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2023, 42: 103312.
- 54 Iqbal H, Razzaq A, Uzair B, et al. Breast cancer inhibition by biosynthesized titanium dioxide nanoparticles is comparable to free doxorubicin but appeared safer in balb/c mice: 12[J]. *Materials*, 2021, 14(12): 3155.
- 55 Salimi S, Motalleb G, Dehghani H, et al. Anticancer effect of tamoxifen and fe3o4@sio2@cu hybrid nps on malignant human breast

- cancer cell (mcf-7)[J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2025, 429: 127570.
- 56 Chaudhuri A, Kumar D N, Shaik R A, et al. Lipid-based nanoparticles as a pivotal delivery approach in triple negative breast cancer (tnbc) therapy: 17[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(17): 10068.
 - 57 Dou Q Q, Rengaramchandran A, Selvan S T, et al. Core – shell upconversion nanoparticle – semiconductor heterostructures for photodynamic therapy[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5(1): 8252.
 - 58 Noruzpour M, Zakaria R A, Zare N, et al. Delivery of moringa oleifera extract via pla-peg-fa/chitosan-pla nps into breast cancer cell lines[J]. *BioNanoScience*, 2025, 15(2): 287.
 - 59 Sheikholeslami B, Lam N W, Dua K, et al. Exploring the impact of physicochemical properties of liposomal formulations on their in vivo fate[J]. *Life Sciences*, 2022, 300: 120574.
 - 60 龚蕾蕾. 纳米药物递送系统治疗乳腺癌的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(6): 939–941.
 - 61 Cui G, Wu J, Lin J, et al. Graphene-based nanomaterials for breast cancer treatment: promising therapeutic strategies[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 211.
 - 62 Dizaji B F, Farboudi ,Amirnezam, Rahbar ,Alireza, 等. The role of single- and multi-walled carbon nanotube in breast cancer treatment[J]. *Therapeutic Delivery*, 2020, 11(10): 653–672.
 - 63 Zoghi M, Pourmadadi M, Yazdian F, et al. Synthesis and characterization of chitosan/carbon quantum dots/fe2o3 nanocomposite comprising curcumin for targeted drug delivery in breast cancer therapy[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 249: 125788.
 - 64 Surya C, Lakshminarayana A B V, Ramesh S H, et al. Advancements in breast cancer therapy: the promise of copper nanoparticles[J]. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2024, 86: 127526.
 - 65 Hosseinkazemi H, Samani S, O'Neill A, et al. Applications of iron oxide nanoparticles against breast cancer[J]. *Journal of Nanomaterials*, 2022, 2022(1): 6493458.
 - 66 Omrani Z, Pourmadadi M, Yazdian F, et al. Preparation and characterization of ph-sensitive chitosan/starch/mos2 nanocomposite for control release of curcumin macromolecules drug delivery; application in the breast cancer treatment[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 250: 125897.
 - 67 Zhang J, Li M, Wang M, et al. Effects of the surface charge of polyamidoamine dendrimers on cellular exocytosis and the exocytosis mechanism in multidrug-resistant breast cancer cells[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 135.
 - 68 Prajapati R, Garcia-Garrido E, Somoza Á. Albumin-based nanoparticles for the delivery of doxorubicin in breast cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(12): 3011.
 - 69 Zeng X, Morgenstern R, Nyström A M. Nanoparticle-directed sub-cellular localization of doxorubicin and the sensitization breast cancer cells by circumventing gst-mediated drug resistance[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(4): 1227–1239.
 - 70 Rezaei T, Rezaei M, Karimifard S, et al. Folic acid-decorated ph-responsive nanoniosomes with enhanced endocytosis for breast cancer therapy: in vitro studies[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 851242.
 - 71 Song X, Zhang M, Dai E, et al. Molecular targets of curcumin in breast cancer (review)[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018[2025–05–02]. <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2018.9665>.
 - 72 Kumari M, Sharma N, Manchanda R, et al. PGMD/curcumin nanoparticles for the treatment of breast cancer[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 3824.
 - 73 Greish K, Pittalà V, Taurin S, et al. Curcumin–copper complex nanoparticles for the management of triple-negative breast cancer[J]. *Nanomaterials*, 2018, 8(11): 884.
 - 74 Ahmadzada T, Reid G, McKenzie D R. Fundamentals of sirna and mirna therapeutics and a review of targeted nanoparticle delivery systems in breast cancer[J]. *Biophysical Reviews*, 2018, 10(1): 69–86.
 - 75 Moody P R, Sayers E J, Magnusson J P, et al. Receptor crosslinking: a general method to trigger internalization and lysosomal targeting of therapeutic receptor:ligand complexes[J]. *Molecular Therapy*, 2015, 23(12): 1888–1898.
 - 76 Banushi B, Joseph S R, Lum B, et al. Endocytosis in cancer and cancer therapy[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2023, 23(7): 450–473.
 - 77 Chung Y-C, Kuo J-F, Wei W-C, et al. Caveolin-1 dependent endocytosis enhances the chemosensitivity of her-2 positive breast cancer cells to trastuzumab emtansine (t-dm1)[J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(7): e0133072.
 - 78 Kovtun Y V, Goldmacher V S. Cell killing by antibody–drug conjugates[J]. *Cancer Letters*, 2007, 255(2): 232–240.
 - 79 Qiu Y, Yang Y, Yang R, et al. Activated t cell-derived exosomal pd-1 attenuates pd-1-induced immune dysfunction in triple-negative breast cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(31): 4992–5001.
 - 80 Saad E B, Oroya A, Anto N P, et al. PD-1 endocytosis unleashes the cytolytic potential of check-point blockade in tumor immunity[Z](2024–04–29)[2024–10–20]. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.04.28.591549>.
 - 81 Runkle K B, Meyerkord C L, Desai N V, et al. Bif-1 suppresses breast cancer cell migration by promoting egfr endocytic degradation[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2012, 13(10): 956–966.
 - 82 Radford D C, Yang J, Doan M C, et al. Multivalent her2-binding polymer conjugates facilitate rapid endocytosis and enhance intracellular drug delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2020, 319: 285–299.
 - 83 Grandal M V, Madhus I H. Epidermal growth factor receptor and cancer: control of oncogenic signalling by endocytosis[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2008, 12(5a): 1527–1534.

- 84 Zwang Y, Yarden Y. P38 map kinase mediates stress-induced internalization of egfr: implications for cancer chemotherapy[J]. *The EMBO Journal*, 2006, 25(18): 4195–4206.
- 85 Roepstorff K, Grøvdal L, Grandal M, et al. Endocytic downregulation of erbb receptors: mechanisms and relevance in cancer[J]. *Histochemistry and Cell Biology*, 2008, 129(5): 563–578.
- 86 Austin C D, Maziere A M D, Pisacane P I, et al. Endocytosis and sorting of erbb2 and the site of action of cancer therapeutics trastuzumab and geldanamycin[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2004, 15.
- 87 Liu Z, Sang X, Wang M, et al. Melatonin potentiates the cytotoxic effect of neratinib in her2+ breast cancer through promoting endocytosis and lysosomal degradation of her2[J]. *Oncogene*, 2021, 40(44): 6273–6283.
- 88 Balogh P, Katz S, Kiss A L. The role of endocytic pathways in tgf- β signaling[J]. *Pathology & Oncology Research*, 2013, 19(2): 141–148.
- 89 Crudden C, Song D, Cismas S, et al. Below the surface: igf-1r therapeutic targeting and its endocytic journey[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1223.
- 90 Li Y. Targeted degradation of membrane and extracellular proteins with lytacs[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2025.
- 91 Li Y, Liu X, Yu L, et al. Covalent lytac enabled by dna aptamers for immune checkpoint degradation therapy[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2023: jacs.3c03899.
- 92 Fang Y, Zhang Y, Bi S, et al. Securing lytac with logic-identification system for cancer cell-selective membrane protein degradation[J]. *Small*, 2024, 20(30): 2310039.
- 93 Hamada K, Hashimoto T, Iwashita R, et al. Development of a bispecific dna-aptamer-based lysosome-targeting chimera for her2 protein degradation[J]. *Cell Reports Physical Science*, 2023, 4(3): 101296.
- 94 Banik S M, Pedram K, Wisnovsky S, et al. Lysosome-targeting chimaeras for degradation of extracellular proteins[J]. *Nature*, 2020, 584(7820): 291–297.
- 95 Assaraf Y G, Brozovic A, Gonçalves A C, et al. The multi-factorial nature of clinical multidrug resistance in cancer[J]. *Drug Resistance Updates*, 2019, 46: 100645.
- 96 Knapinska A M, Fields G B. The expanding role of mt1-mmp in cancer progression[J]. *Pharmaceuticals*, 2019, 12(2): 77.
- 97 Castro-Castro A, Marchesin V, Monteiro P, et al. Cellular and molecular mechanisms of mt1-mmp-dependent cancer cell invasion[J]. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2016, 32(1): 555–576.
- 98 Hu J, Mukhopadhyay A, Truesdell P, et al. Cdc42-interacting protein 4 is a src substrate that regulates invadopodia and invasiveness of breast tumors by promoting mt1-mmp endocytosis[J]. *Journal of Cell Science*, 2011, 124(10): 1739–1751.
- 99 Zhang Y, Zhang B. TRAIL resistance of breast cancer cells is associated with constitutive endocytosis of death receptors 4 and 5[J]. *Molecular Cancer Research*, 2008, 6(12): 1861–1871.
- 100 Tsao L-C, Force J, Hartman Z C. Mechanisms of therapeutic antitumor monoclonal antibodies[J]. *Cancer Research*, 2021, 81(18): 4641–4651.
- 101 Pereira P M R, Sharma S K, Carter L M, et al. Caveolin-1 mediates cellular distribution of her2 and affects trastuzumab binding and therapeutic efficacy[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 5137.
- 102 Chew H Y, De Lima P O, Gonzalez Cruz J L, et al. Endocytosis inhibition in humans to improve responses to adcc-mediating antibodies[J]. *Cell*, 2020, 180(5): 895-914.e27.
- 103 Khan I, Steeg P S. Endocytosis: a pivotal pathway for regulating metastasis[J]. *British Journal of Cancer*, 2021, 124(1): 66–75.
- 104 Ye F, Yuan Z, Tang Y, et al. Endocytic activation and exosomal secretion of matriptase stimulate the second wave of egf signaling to promote skin and breast cancer invasion[J]. *Cell Reports*, 2024, 43(4): 114002.
- 105 Noordstra I, Akhmanova A. Linking cortical microtubule attachment and exocytosis[J]. *F1000Research*, 2017, 6: 469.
- 106 Hussein N A, Malla S, Pasternak M A, et al. The role of endolysosomal trafficking in anticancer drug resistance[J]. *Drug Resistance Updates*, 2021, 57: 100769.
- 107 Trojani M-C, Santucci-Darmanin S, Breuil V, et al. Lysosomal exocytosis: from cell protection to protumoral functions[J]. *Cancer Letters*, 2024, 597: 217024.
- 108 Glunde K, Guggino S E, Solaiyappan M, et al. Extracellular acidification alters lysosomal trafficking in human breast cancer cells[J]. *Neoplasia*, 2003, 5(6): 533–545.
- 109 Wu P-H, Onodera Y, Giaccia A J, et al. Lysosomal trafficking mediated by arl8b and borc promotes invasion of cancer cells that survive radiation[J]. *Communications Biology*, 2020, 3(1): 620.
- 110 Remy D, Antoine-Bally S, De Toqueville S, et al. TFEB triggers a matrix degradation and invasion program in triple-negative breast cancer cells upon mtorc1 repression[J]. *Developmental Cell*, 2025, 60(7): 1018-1035.e8.
- 111 Machado E, White-Gilbertson S, Van De Vlekkert D, et al. Regulated lysosomal exocytosis mediates cancer progression[J]. *Science Advances*, 2015, 1(11): e1500603.
- 112 Zhitomirsky B, Assaraf Y G. Lysosomal accumulation of anticancer drugs triggers lysosomal exocytosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45117–45132.
- 113 Zhang J, Liu D, Zhang M, et al. The cellular uptake mechanism, intracellular transportation, and exocytosis of polyamidoamine dendrimers in multidrug-resistant breast cancer cells[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2016, Volume 11: 3677–3690.

- 114 Zhu X, Ji X, Kong N, et al. Intracellular mechanistic understanding of 2d mos₂ nanosheets for anti-exocytosis-enhanced synergistic cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(3): 2922–2938.
- 115 Yanes R E, Tarn D, Hwang A A, et al. Involvement of lysosomal exocytosis in the excretion of mesoporous silica nanoparticles and enhancement of the drug delivery effect by exocytosis inhibition[J]. *Small*, 2013, 9(5): 697–704.
- 116 An S J, Anneken A, Xi Z, et al. Regulation of egf-stimulated activation of the pi-3k/akt pathway by exocyst-mediated exocytosis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2022, 119(48): e2208947119.
- 117 Ding J, Shi F, Li D, et al. Enhanced endocytosis of acid-sensitive doxorubicin derivatives with intelligent nanogel for improved security and efficacy[J]. *Biomaterials Science*, 2013, 1(6): 633–646.
- 118 Yi C, Xie F, Xu X, et al. Guanidine-modified albumin-mmae conjugates with enhanced endocytosis ability[J]. *Drug Delivery*, 2023, 30(1): 2219433.
- 119 Gupta P, Rai N, Verma A, et al. Microscopy based methods for characterization, drug delivery, and understanding the dynamics of nanoparticles[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2024, 44(1): 138–168.
- 120 Wymant J M, Sayers E J, Muir D, et al. Strategic trastuzumab mediated crosslinking driving concomitant her2 and her3 endocytosis and degradation in breast cancer[J]. *Journal of Cancer*, 2020, 11(11): 3288–3302.
- 121 Rennick J J, Johnston A P R, Parton R G. Key principles and methods for studying the endocytosis of biological and nanoparticle therapeutics[J]. *Nature Nanotechnology*, 2021, 16(3): 266–276.
- 122 Zhu Y, Li D, Huang H. Activity and cytosolic na⁺ regulate synaptic vesicle endocytosis[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2020, 40(32): 6112–6120.
- 123 Montenegro M, Bayonés L, Moya-Díaz J, et al. Rapid vesicle replenishment after the immediately releasable pool exocytosis is tightly linked to fast endocytosis, and depends on basal calcium and cortical actin in chromaffin cells[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2021, 157(4): 1069–1085.
- 124 Lövfors W, Simonsson C, Komai A M, et al. A systems biology analysis of adrenergically stimulated adiponectin exocytosis in white adipocytes[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2021, 297(5): 101221.
- 125 Ivanov A I. Pharmacological inhibitors of exocytosis and endocytosis: novel bullets for old targets[M]. Ivanov A I, ed.//*Exocytosis and Endocytosis*. New York, NY: Springer New York, 2014: 3–18[2025–02–13]. https://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-0944-5_1.
- 126 Gordon D E, Bond L M, Sahlender D A, et al. A targeted sirna screen to identify snares required for constitutive secretion in mammalian cells[J]. *Traffic*, 2010, 11(9): 1191–1204.
- 127 Georgiev S V, Rizzoli S O. PHluorin-conjugated secondary nanobodies as a tool for measuring synaptic vesicle exocytosis and endocytosis[J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 10093.
- 128 Guille-Collignon M. Recent developments concerning the investigation of exocytosis with amperometry[J]. *Current Opinion in Electrochemistry*, 2021.
- 129 Liu J, Liu Y-Y, Li C-S, et al. Exocytosis of nanoparticles: a comprehensive review[J]. *Nanomaterials*, 2023, 13(15): 2215.
- 130 Xu B, Tang X, Chen J, et al. Rifampicin induces clathrin-dependent endocytosis and ubiquitin–proteasome degradation of mrp2 via oxidative stress-activated pke-erk/jnk/p38 and pi3k signaling pathways in hepg2 cells[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2020, 41(1): 56–64.
- 131 Ali M R K, Panikkanvalappil S R, El-Sayed M A. Enhancing the efficiency of gold nanoparticles treatment of cancer by increasing their rate of endocytosis and cell accumulation using rifampicin[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(12): 4464–4467.
- 132 Zhu W, Okollie B, Artemov D. Controlled internalization of her-2/neu receptors by cross-linking for targeted delivery[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2007, 6(12): 1960–1966.
- 133 Tardoski S, Gineyts E, Ngo J, et al. Low-intensity ultrasound promotes clathrin-dependent endocytosis for drug penetration into tumor cells[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2015, 41(10): 2740–2754.
- 134 Wen Z, Liu C, Teng Z, et al. Ultrasound meets the cell membrane: for enhanced endocytosis and drug delivery[J]. *Nanoscale*, 2023, 15(33): 13532–13545.
- 135 Guo S, Zhang X, Zheng M, et al. Selectivity of commonly used inhibitors of clathrin-mediated and caveolae-dependent endocytosis of g protein–coupled receptors[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2015, 1848(10): 2101–2110.
- 136 Wiedmann R M, Von Schwarzenberg K, Palamidessi A, et al. The v-atpase-inhibitor archazolid abrogates tumor metastasis via inhibition of endocytic activation of the rho-gtpase rac1[J]. *Cancer Research*, 2012, 72(22): 5976–5987.
- 137 Schneider L S, Von Schwarzenberg K, Lehr T, et al. Vacuolar-atpase inhibition blocks iron metabolism to mediate therapeutic effects in breast cancer[J]. *Cancer Research*, 2015, 75(14): 2863–2874.
- 138 Scaltriti M, Verma C, Guzman M, et al. Lapatinib, a her2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of her2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity[J]. *Oncogene*, 2009, 28(6): 803–814.
- 139 Wittkowski K M, Dadurian C, Seybold M P, et al. Complex polymorphisms in endocytosis genes suggest alpha-cyclodextrin as a treatment for breast cancer[J]. *PLOS ONE*, 2018, 13(7): e0199012.
- 140 Chen L, Liu C, Xiang Y, et al. Exocytosis blockade of endoplasmic reticulum-targeted nanoparticle enhances immunotherapy[J].

- Nano Today, 2022, 42: 101356.
- 141 Okada M, Zhu G, Yoshida S, et al. Exocytosis mechanism as a new targeting site for mechanisms of action of antiepileptic drugs[J]. Life Sciences, 2002, 72(4–5): 465–473.
 - 142 Ho L W C, Yin B, Dai G, et al. Effect of surface modification with hydrocarbyl groups on the exocytosis of nanoparticles[J]. Biochemistry, 2021, 60(13): 1019–1030.
 - 143 Kim C S, Le N D B, Xing Y, et al. The role of surface functionality in nanoparticle exocytosis[J]. Advanced Healthcare Materials, 2014, 3(8): 1200–1202.
 - 144 Liang Y, Duan L, Lu J, et al. Engineering exosomes for targeted drug delivery[J]. Theranostics, 2021, 11(7): 3183–3195.
 - 145 Kumar D N, Chaudhuri A, Aqil F, et al. Exosomes as emerging drug delivery and diagnostic modality for breast cancer: recent advances in isolation and application[J]. Cancers, 2022, 14(6): 1435.
 - 146 Wang X, Sun C, Huang X, et al. The advancing roles of exosomes in breast cancer[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 731062.
 - 147 Piombino C, Mastrolia I, Omarini C, et al. The role of exosomes in breast cancer diagnosis[J]. Biomedicines, 2021, 9(3): 312.
 - 148 Shi X, Cheng Q, Hou T, et al. Genetically engineered cell-derived nanoparticles for targeted breast cancer immunotherapy[J]. Molecular Therapy, 2020, 28(2): 536–547.
 - 149 Hessvik N P, Sagini K, Romero S, et al. SiRNA screening reveals that snap29 contributes to exosome release[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2023, 80(7): 177.
 - 150 Rosazza C, Deschout H, Buntz A, et al. Endocytosis and endosomal trafficking of dna after gene electrotransfer in vitro[J]. Molecular Therapy - Nucleic Acids, 2016, 5: e286.
 - 151 Chang C-C, Wu M, Yuan F. Role of specific endocytic pathways in electrotransfection of cells[J]. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, 2014, 1: 14058.
 - 152 Fekri F, Delos Santos R C, Karshafian R, et al. Ultrasound microbubble treatment enhances clathrin-mediated endocytosis and fluid-phase uptake through distinct mechanisms[J]. PLOS ONE, 2016, 11(6): e0156754.
 - 153 Chen Y, Zhu K, Chen W, 等. Effects of acoustic parameters of low-intensity ultrasound on breast cancer cells and applications in neoadjuvant chemotherapy[C]//2024 IEEE Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control Joint Symposium (UFFC-JS). Taipei, Taiwan: IEEE, 2024: 1–4[2025–02–08].
 - 154 De Cock I, Zagato E, Braeckmans K, et al. Ultrasound and microbubble mediated drug delivery: acoustic pressure as determinant for uptake via membrane pores or endocytosis[J]. Journal of Controlled Release, 2015, 197: 20–28.
 - 155 Meijering B D M, Juffermans L J M, Wamel A Van, 等. Ultrasound and microbubble-targeted delivery of macromolecules is regulated by induction of endocytosis and pore formation[J]. Circulation Research, 2009[2024–07–30].
 - 156 Duan X, Zhou Q, Wan J M F, et al. Sonoporation generates downstream cellular impact after membrane resealing[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 5161.
 - 157 Collins M N, Mesce K A. A review of the bioeffects of low-intensity focused ultrasound and the benefits of a cellular approach[J]. Frontiers in Physiology, 2022, 13: 1047324.
 - 158 Duan X, Wan J M F, Yu A C H. The molecular impact of sonoporation: a transcriptomic analysis of gene regulation profile[J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2024, 111: 107077.
 - 159 Quarato C M I, Lacedonia D, Salvemini M, et al. A review on biological effects of ultrasounds: key messages for clinicians[J]. Diagnostics, 2023, 13(5): 855.
 - 160 周江一, 段新星. 低强度脉冲超声介导肿瘤治疗的细胞影响机制[J]. 中华超声影像学杂志, 2024, 33(12): 1090–1097.
 - 161 Ferreira A, Castanheira P, Escrevente C, 等. Membrane trafficking alterations in breast cancer progression[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2024, 12: 1350097.

The Mechanisms and Applications of Endocytosis and Exocytosis in Breast Cancer Therapy

XU MengQi¹ & DUAN XinXing^{1*}

¹The State Key Laboratory of Ultrasound in Medicine and Engineering, Chongqing Medical University,
Chongqing 400016, China;

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women worldwide and remains a major threat to female

health. The therapeutic efficacy of breast cancer treatments is closely associated with the efficiency of drug uptake. Endocytosis and exocytosis, as fundamental cellular transport mechanisms, are key determinants of drug absorption and play essential roles in chemotherapy, targeted drug delivery, and the development of drug resistance. Endocytosis can enhance drug uptake and targeting efficiency, but may also contribute to resistance. In contrast, exocytosis is a primary mechanism driving drug resistance. This review summarizes the mechanisms and regulatory pathways of endocytosis and exocytosis in breast cancer therapy, highlighting their influence on treatment efficacy. A deeper understanding of these processes provides valuable insights for improving drug delivery strategies and overcoming resistance in breast cancer.

Breast Cancer, Endocytosis, Exocytosis, Drug Delivery, Therapeutic Mechanisms