

# 紫杉醇纳米制剂抗乳腺癌作用的研究进展

方愉娜, 李 鑫



哈尔滨商业大学药学院 (哈尔滨 150076)

**【摘要】** 乳腺癌是威胁全球女性健康最常见的恶性肿瘤之一。紫杉醇 (PTX) 是从太平洋红豆杉树皮中提取的天然二萜类化合物, 是治疗乳腺癌最有效的抗癌药物之一。然而, PTX 因其水溶性差、生物利用度低等问题, 在癌症治疗中的应用受到了极大限制。纳米给药系统的出现可以改善 PTX 的溶解性、提高生物利用度、减少药物代谢, 具有良好的应用前景。本文综述了 PTX 纳米制剂在抗乳腺癌中的研究进展, 为 PTX 纳米给药系统的进一步研究和发展提供参考。

**【关键词】** 紫杉醇; 乳腺癌; 纳米制剂; 生物利用度

**【中图分类号】** R961

**【文献标识码】** A

## Research progress on the anti-breast cancer effects of paclitaxel nanoparticles

FANG Yuna, LI Xin

School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

Corresponding author: LI Xin, Email: 102105@hrbcu.edu.cn

**【Abstract】** Breast cancer is one of the most common malignant tumors threatening women's health worldwide. Paclitaxel (PTX), a natural diol compound extracted from the bark of Pacific yew, is one of the most effective anti-cancer drugs for the treatment of breast cancer. However, the application of PTX in cancer therapy has been greatly limited due to its poor water solubility and low bioavailability. The emergence of nano drug delivery system can improve the solubility of PTX, increase its bioavailability, and reduce drug metabolism, which has a good application prospect. This paper reviews the research progress of PTX nanoformulation in anti-breast cancer treatment, providing a reference for further research and development of PTX nanodelivery systems.

**【Keywords】** Paclitaxel; Breast cancer; Nanoformulations; Bioavailability

乳腺癌是威胁女性健康的第一大恶性肿瘤。最新全球癌症数据统计, 2020 年有 226 万例乳腺癌病例, 近 685 000 名女性乳腺癌患者死亡<sup>[1]</sup>。乳腺癌综合治疗方式包括手术、化疗、放疗、天然药物治疗等<sup>[2]</sup>。其中, 天然药物具有良好的抗肿瘤活性, 并且相较于化疗药物毒性较低, 在乳腺癌治疗方面起着至关重要的作用<sup>[3]</sup>。

紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 是从太平洋红豆

杉树皮中提取的天然二萜类化合物, 是美国食品药品监督管理局批准用于癌症治疗的第一个天然存在的植物衍生药物<sup>[4]</sup>。PTX 通过与  $\beta$ -微管蛋白的特异性相互作用来介导其抗癌作用, 刺激细胞周期停滞并触发各种细胞死亡途径, 在乳腺癌治疗中有着良好的疗效<sup>[5]</sup>。然而, 由于 PTX 溶解度有限、稀释后重结晶、血液清除率高、非特异性分布和共溶剂诱导的毒性, 导致其生物利用度降

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202502039

基金项目: 黑龙江省重点研发计划指导类项目 (GZ20210092)

通信作者: 李鑫, 副教授, 硕士研究生导师, Email: 102105@hrbcu.edu.cn

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

低 (PTX 的生物利用度低于 1%)，在癌症治疗中的应用受到了限制<sup>[6-7]</sup>。

传统的 PTX 制剂包括 PTX 注射液、PTX 胶囊等。PTX 注射液以聚氧乙烷蓖麻油作为助溶剂，能够解决 PTX 溶解度低的问题，但聚氧乙烷蓖麻油会引起过敏反应、神经毒性等不良反应，导致 PTX 注射液的抗乳腺癌效果不佳<sup>[8]</sup>。PTX 胶囊可以促进 PTX 的口服吸收，提高其生物利用度，但存在中性粒细胞减少和神经突变等较严重的不良反应<sup>[9]</sup>。

纳米给药系统的出现克服了传统制剂存在的问题。纳米给药系统可以改善 PTX 的溶解性、减少药物代谢、提高 PTX 生物利用度、突破肿瘤细胞膜屏障、减少不良反应、提高抗肿瘤疗效<sup>[10-11]</sup>。本文对 PTX 不同类型的纳米制剂进行综述，总结了近 5 年关于 PTX 纳米制剂抗乳腺癌作用的研究进展。

## 1 PTX 纳米制剂

### 1.1 PTX-脂质体

相较于普通制剂，脂质体 (liposome, LPS) 的抗乳腺癌效果更显著，其与细胞膜具有很高的亲和力，并且可选择性将 PTX 输送到病变部位，增强其对乳腺癌细胞的抑制作用<sup>[12]</sup>。

Nijhawan 等<sup>[13]</sup>制备了负载 PTX 的聚乙二醇化 pH 敏感的-LPS (PTX-PEG-SpH LPS)，粒径为 185.46 nm，较小的粒径通常有利于增强细胞摄取和组织渗透。定量细胞摄取研究表明，PTX 溶液、PTX-LPS 和 PTX-PEG-SpH LPS 获得的荧光单位分别为  $7\ 832.36 \pm 742.88$ 、 $23\ 894.78 \pm 1\ 257.91$  和  $57\ 364.46 \pm 1\ 347.11$ ，与游离 PTX 相比，通过 LPS 递送可以显著提高药物的摄取，加入 mPEG-PCL 通过减少网状内皮系统的识别和清除来延长其在血液中的循环时间，增强了其摄取能力。体外细胞毒性研究结果显示，PTX-PEG-SpH LPS 组的半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration,  $IC_{50}$ ) 值为  $3.59\ \mu\text{mol/L}$ ，游离 PTX 组的  $IC_{50}$  值为  $13.1\ \mu\text{mol/L}$ ，表明 PTX-PEG-SpH LPS 对 MCF-7 细胞的抑制作用更强。

Chen 等<sup>[14]</sup>采用薄膜分散法制备 5-氟尿嘧啶和 PTX 共载 KLA 修饰 LPS (KLA-5-FU/PTX LPS)，平均粒径为 130.56 nm， $\zeta$  电位为 -16.83 mV，负电位可以减少非特异性结合、延长循环时间、具

有更好的稳定性。用 KLA-C6 LPS 处理的细胞中观察到更强的黄色荧光，表明 KLA-5-FU/PTX LPS 靶向性强，对 MDA-MB-231 细胞中线粒体具有亲和力。体内抗肿瘤实验中，KLA-5-FU/PTX LPS 成功抑制了 81% 的肿瘤生长 (5-FU/PTX 仅为 34.69%，5-FU/PTX LPS 仅为 61.8%)，表明 KLA-5-FU/PTX LPS 对 MDA-MB-453 细胞有显著抑制作用。体内毒性结果显示，无肿瘤小鼠在给药期间体重未减轻，并且在心脏、肝脏、脾脏、肺或肾脏中未观察到明显的异常或器官损伤，表明该 LPS 毒性较低，安全性高。

### 1.2 PTX-聚合物胶束

与普通制剂相比，聚合物胶束 (polymeric micelles, PMs) 的溶血性更低，因此用药安全性和稳定性更高。此外，PMs 可以通过联合治疗，将 PTX 与其他抗乳腺癌药物一同负载，减少达到有效抗癌作用所需的药物剂量，并且增强联合用药的抗癌效果。

Zhang 等<sup>[15]</sup>设计了一种共负载雷公藤甲素和 PTX 的 pH 响应性 PMs (TPL/PTX-PMs)。根据体外细胞毒性结果可知，仅  $5\ \mu\text{g/mL}$  的 TPL/PTX-PMs 即可以将乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的活力降低至 20% 以下，表明 TPL/PTX-PMs 的抗癌活性虽然是剂量依赖性的，但在低剂量下就具有很强的抗癌作用；并且在相同剂量下，TPL/PTX-PMs 的细胞毒性约为游离 PTX 的 8 倍、游离 TPL/PTX 的 2 倍。

Wang 等<sup>[16]</sup>采用薄膜分散法制备了共载鱼藤素和 PTX 的聚乙二醇-聚己内酯 (PEG-PCL) 聚合物胶束 (DGL-PTX/PEG-PCL)。在试验浓度 (100~800 ppm) 下，该 PMs 中无明显的溶血，即使在 800 mg/L 的浓度下暴露 3 h，也仅发生了约 4% 的溶血，溶血性几乎不计。根据流式细胞术和 Western blotting 结果可知，DGL-PTX/PEG-PCL 相较于游离 DGL+PTX 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 的抑制作用更强，DGL-PTX/PEG-PCL 的细胞凋亡率为 35%、28%，DGL+PTX 的细胞凋亡率为 12%、10%。

### 1.3 PTX-包合物

由于疏水性中心腔和亲水性外表面，羟丙基- $\beta$ -环糊精 (HP- $\beta$ -CD) 可以作为宿主与疏水性客体 PTX 相互作用，增强 PTX 的溶解度<sup>[17]</sup>。且与环糊精形成包合物后，可减少 PTX 与生物膜

直接接触的刺激,并通过最小化有效剂量来降低 PTX 的毒性,增强其抗乳腺癌作用<sup>[18]</sup>。

Li 等<sup>[19]</sup>制备了基于壳聚糖和叶酸接枝的 HP- $\beta$ -CD (FA-CS-CD) 和硬脂酸修饰的 2-苯并咪唑胺醇 (BM-SA) 之间的主体识别的包合物,靶向递送 PTX。平均粒径为 146 nm,  $\zeta$  电位为 +15.4 mV, 正电位有利于与肿瘤细胞表面带负电的成分结合,通过静电吸引作用促进细胞摄取。体外抗肿瘤实验结果显示,FA-CS-CD/BM-SA 包合物组的乳腺癌小鼠的肿瘤体积远小于游离 PTX 组,且 FA-CS-CD/BM-SA 组的小鼠体重没有减轻,并且在相同浓度下,PTX-负载包合物的溶血度比 PTX 低(最大值为 4.3%),表明该 PTX 包合物具有显著的抗乳腺癌作用并且全身毒性较低。PTX 包合物的卓越抗肿瘤效果可归因于其通过高渗透长滞留效应和叶酸受体介导的内吞作用在肿瘤内靶向蓄积。

#### 1.4 PTX-纳米结构脂质载体

静电相互作用可增强纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carrier, NLC) 与细胞膜的结合,从而提高细胞对 NLC 的内吞作用,使得 PTX 更容易被乳腺癌细胞摄取,增强其肿瘤靶向性和肿瘤抑制作用。

Kim 等<sup>[20]</sup>用壳聚糖包被负载 PTX 的 NLC,然后与小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 偶联。P-NLC-Chi-siRNA 的包封率为 99.96%,高包封率表明载体对 PTX 的包裹能力强,PTX 在载体内部的稳定性好,药物损失少。在乳腺癌小鼠模型中,用细胞膜荧光探测红外 (DiR) 荧光染料检测 NLC 制剂在体内的分布,游离 DiR 主要聚集在肝脏、脾脏和肺中,DiR-NLC-Chi-siRNA 主要聚集在肝脏和 MCF-7 肿瘤组织中,说明 DiR-NLC-Chi-siRNA 实现了肿瘤靶向作用。注射 P-NLC-Chi-siRNA 后,MCF-7 肿瘤大小相较于对照组缩小了 13.86 倍,并且组织病理学检查显示 P-NLC-Chi-siRNA 具有显著的诱导乳腺癌细胞凋亡的能力。

#### 1.5 PTX-超分子水凝胶

与普通制剂和其他纳米制剂相比,超分子水凝胶具有纳米纤维结构,具有良好的稳定性和高粘弹性,负载 PTX 后,更容易被乳腺癌细胞内化,表现出更好的抑制作用<sup>[21]</sup>。

Zhao 等<sup>[22]</sup>通过自组装制备了共载 PTX 和米

非司酮的纳米水凝胶 (PM-nano)。流变测试结果显示,PM-nano 的储能模量值和损耗模量值表现出较弱的频率依赖性和应变依赖性,表明该纳米水凝胶具有良好的稳定性和高粘弹性。药代动力学结果显示,游离 PTX 和游离米非司酮的血液循环半衰期分别为 (3.21  $\pm$  0.38)、(5.83  $\pm$  0.97) h,封装到水凝胶中后,负载的 PTX [(半衰期 = (9.89  $\pm$  1.12) h)] 和米非司酮 [(半衰期 = 9.06  $\pm$  0.89) h] 在血液中的保留时间显著延长,表明 PM-nano 的血液循环能力增强。通过细胞侵袭试验评估抗侵袭效果,PM-nano 组从上腔室穿过膜到下腔室的细胞数量是所有组中最少的,表明 PM-nano 对乳腺癌细胞的侵袭具有最强的抑制作用。

#### 1.6 PTX-仿生纳米载体

仿生纳米技术,可利用细胞膜的免疫逃逸特性,实现药物的长效循环以及更强的肿瘤靶向性;或是利用某些仿生纳米载体的结构特性、生物活性等实现仿生修饰,从而增强药物的抗肿瘤效果。

Tavakoli 等<sup>[24]</sup>开发了一种仿生纳米递送系统,利用血小板膜 (platelet membrane, PM) 的免疫逃逸特性,制备了 PM 包被的负载 PTX 的 SPION。流式细胞术结果显示 SPION/PTX/PM 的细胞摄取增强,平均荧光强度为 142,SPION/PTX 的平均荧光强度仅为 46。MTT 结果显示,SPION/PTX/PM 与游离 PTX 相比,SPION/PTX/PM 的细胞毒性更低,治疗 48 h 后 IC<sub>50</sub> 值为 5  $\mu$ g/mL。组织病理学染色显示,SPION/PTX/PM 治疗组表现出最高的肿瘤生长抑制率,达到近 92.14%。PM 表面蛋白赋予的靶向能力,促进了药物进入 MCF-7 细胞,与肿瘤细胞的相互作用。

Shen 等<sup>[25]</sup>利用现代仿生纳米递药技术,用富含糖基部分的人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 代替 LPS 中的胆固醇作为 LPS 的膜材料 (人参皂苷的疏水核心可以嵌入 LPS 膜内,暴露 LPS 表面的亲水性糖基部分,从而允许仿生修饰),研究开发了负载 PTX 的糖基化人参皂苷仿生 LPS 药物递送系统 (PTX-Rg<sub>3</sub>-lipo)。体内抗肿瘤结果显示,MDA-MB-231 肿瘤大小相较于 PTX-lipo 缩小了 2 倍左右,相较于 Rg<sub>3</sub>-lipo 缩小了 3 倍左右。机制研究显示,Rg<sub>3</sub>-lipo 抑制糖酵解并下调转录因子 c-Maf 和 Mafb,克服了 MDSC 介导的免疫抑制微环境,增强了 PTX-Rg<sub>3</sub>-lipo 的抗肿瘤作用。

## 1.7 PTX-金属有机框架

金属有机框架 (metal-organic framework, MOF) 由金属部分和具有自聚集能力的有机接头组成, 具有高度的孔隙率, 提供可调节的结构和功能、生物相容性、高负载。MOF 对 pH、GSH 敏感, 可实现肿瘤微环境触发释药, 无需额外引入响应基团。

Hamidian 等<sup>[26]</sup>以 PCN-600 为载体负载 PTX, 研究其抗乳腺癌作用。PCN-600 是一种介孔 MOF, 由卟啉接头和 Fe 节点单元组成, 可提供化学稳定性和适宜的生物相容性。PTX 在 PCN-600 上的负载率为 87.3%, 这表明 PCN-600 能够携带有效治疗载荷。PTX-PCN-600 在 pH=7.4 的生理微环境中表现出长达 24 h 的可控和持续释放。MTT 结果显示, PTX、MOF 和 PTX 负载 PCN-600 的计算 IC<sub>50</sub> 值分别为 39.6、489.9、50 μg/mL, 这是由于负载 PTX 的 PCN-600 需要更多的时间来释放药物, 使得其细胞毒

性低于游离 PTX。

## 1.8 PTX-外泌体

外泌体是细胞自然分泌的囊泡, 肿瘤细胞衍生的外泌体可参与肿瘤的形成和进展, 并调节肿瘤侵袭、转移以及肿瘤细胞耐药性。

Wei 等<sup>[27]</sup>将 lncRNA NEAT1 包裹进 PTX 耐药乳腺癌细胞 (SKBR-3/PR) 来源的外泌体中。伤口愈合和 Transwell 迁移实验表明, 敲低 NEAT1 可显著抑制 SKBR-3/PR 细胞的迁移能力 (迁移率减少约 50%); 流式细胞术分析显示, NEAT1 基因沉默能阻滞 SKBR-3/PR 细胞周期于 G0/G1 期。SKBR-3/PR 通过外泌体传递 lncRNA NEAT1, 诱导敏感细胞产生 PTX 耐药性并促进迁移, NEAT1 作为 miR-133b 的致癌性海绵, 直接靶向 CXCL12 并抑制乳腺癌细胞中的细胞增殖和迁移以及 PTX 耐药性。PTX 不同纳米制剂之间的优缺点分析以及适用场景见表 1。

表1 PTX纳米制剂的优势、不足以及适用场景对比

Table 1. Comparison of the advantages, disadvantages, and application scenarios of PTX nanoformulations

纳米制剂类型	优势	不足	适用场景
LPS	脂质双层结构促进PTX直接转移到细胞质, 细胞摄取能力强	长期稳定性有限; 易被肝脏和脾脏中的单核吞噬系统迅速清除, 需要进行特殊修饰	早期乳腺癌
PMs	溶血度低、安全性高、联合用药可降低剂量	临界胶束浓度影响稳定性; 载药量受限于疏水核心容量	联合化疗
包合物	可以减少药物刺激、毒性低	释放速率难以精确调控; 载药量有限; 难以实现共载	(局部) 晚期乳腺癌
NLC	NLC通过混合固态和液态脂质形成非完美晶体结构, 提供更多空间容纳药物, 提高载药量	长期稳定性差	早期乳腺癌
超分子水凝胶	高粘弹性、稳定性好、长效循环	载药量受限于凝胶网络结构	早期乳腺癌 (术后辅助)、复发性乳腺癌
仿生纳米载体	具有仿生特性, 长效循环, 实现肿瘤微环境触发释药, 无需额外修饰即可靶向特定组织	制备工艺复杂、成本高; 与细胞膜之间相互作用, 可能导致负载物的泄漏	转移性乳腺癌、复发性乳腺癌、(局部) 晚期乳腺癌
MOF	有高度的孔隙率, 载药量高; pH/GSH触发释药无需额外修饰	金属离子 (例如Fe <sup>3+</sup> ) 长期毒性仍需评估	(局部) 晚期乳腺癌
外泌体	天然生物相容性、低免疫原性、肿瘤细胞来源的外泌体倾向回到原发灶或转移灶, 靶向性强, 可调节耐药性	制备过程复杂, 难以实现大规模生产	转移性乳腺癌、原发性乳腺癌、晚期乳腺癌

## 2 PTX纳米制剂的临床试验进展

NK105 为载有 PTX 的核壳型 PMs 纳米制剂。一项对 123 名乳腺癌患者进行 II 期试验结果表明, NK105 组的总 PTX 和释放 PTX 的药峰浓度为 22.10、3.095 μg/mL。NK105、PTX 组的客观缓解率分别为 41.9%、45.9%; NK105、PTX

组的中位无进展生存期分别为 9.1、7.8 个月; NK105、PTX 组的中位总生存期为 27.5、32.4 个月, NK105 组和 PTX 组在客观缓解率、中位无进展生存期或中位总生存期放射评估方面没有显著差异, 二者疗效相似且耐受性良好。NK105 组周围感觉神经病变发生率显著低于 PTX 组 (分别为 64.5%、82.0%), NK105 组周围感觉神经

病变发作的中位时间显著长于 PTX 组（分别为 2.6、1.2 个月），二者疗效虽相似，但 NK105 的安全性更高<sup>[28]</sup>。

Lei 等<sup>[29]</sup>评估了纳米颗粒白蛋白结合型 PTX（Nab-P）与常规 PTX 在乳腺癌女性患者中的疗效和安全性。Nab-P 组的客观缓解率比对照组高 21%（RR=1.2195%，CI：1.07, 1.37,  $P=0.003$ ）；Nab-P 组新辅助治疗的病理完全缓解率比对照组高 33%（RR=1.3395%，CI：1.17, 1.51,  $P<0.001$ ）；Nab-P 治疗组的疾病进展或死亡风险比对照组低 11%。此外，Nab-P 组与治疗相关的过敏反应较少，较低风险的 $\geq 4$ 级中性粒细胞减少症。两组间晚期乳腺癌患者的无进展生存期和总生存期相当，然而，Nab-P 产生的副作用比常规 PTX 少，这表明 Nab-P 在乳腺癌治疗方面更具有优势。

### 3 结语

综上所述，PTX 纳米给药系统在乳腺癌的治疗中呈现出了显著的疗效。目前出现的纳米载体，如 LPS、PMs、外泌体等，在不同程度上都能够改善 PTX 溶解性差、生物利用度低、毒性高等问题，提高其抗癌疗效。但近几年关于 PTX 纳米制剂治疗乳腺癌的临床试验相对较少，主要集中于白蛋白 PTX 纳米颗粒和 PTX-PMs，而其他新型纳米载体（MOFs、外泌体、膜仿生纳米载体等）还处于基础的研究阶段，临床转化进展较慢。

此外，PTX 纳米制剂想要广泛应用于肿瘤治疗，实现产业转化，还存在一些尚待解决的问题。第一，一些纳米制剂的制备工艺繁琐复杂、普适性低、成本较高，难以实现大规模生产，可以通过工艺优化提高产量，例如采用微流控技术规模化生产、用喷雾干燥技术替代传统薄膜水化法、吡啶菁绿模板自组装等。第二，需开发新型纳米载体，例如膜仿生纳米载体、碳量子点材料等，进一步提高 PTX 的载药量、介导持续或受控药物释放等，增强对肿瘤的靶向作用，降低不良反应。第三，由于纳米制剂的粒径较小、表面积大，在制备过程中需要添加较多辅料，可以筛选临界胶束浓度低的表面活性剂（例如槐糖脂、D- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯等），或是利用功能性辅料（例如靶向修饰分子叶酸-聚赖氨酸复合物、透明质酸-硬脂酸偶联）、刺激响应型辅料（例如 pH 敏感聚组氨酸）。最后，目前已证实 PTX 与

其他药物共载实现增效作用，可以通过纳米制剂共载其他化疗药物、分子靶向药物制备复合制剂以达到协同治疗的目的，或者通过化学键连接其他药物分子形成无活性前药分子，纳米制剂运载进入肿瘤细胞后分解再形成活性分子，从而发挥抗肿瘤作用。

综上，随着纳米技术的不断发展，对 PTX 负载与释放特性的不断优化，以及通过纳米共载其他化疗药物实现协同增效，期望 PTX 纳米制剂能够在乳腺癌的临床治疗中发挥更大的作用。

### 参考文献

- 1 Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern[J]. *Br J Radiol*, 2022, 95(1130): 20211033. DOI: [10.1259/bjr.20211033](https://doi.org/10.1259/bjr.20211033).
- 2 何苗, 曹雨晴, 刘晨旭, 等. 紫杉醇新辅助化疗单周方案与密集方案治疗乳腺癌的疗效和安全性[J]. *临床医学*, 2023, 43(9): 21-24. [He M, Cao YQ, Liu CX, et al. Efficacy and safety of one-week paclitaxel neoadjuvant chemotherapy versus intensive chemotherapy in the treatment of breast cancer[J]. *Clinical Medicine*, 2023, 43(9): 21-24.] DOI: [10.19528/j.issn.1003-3548.2023.09.006](https://doi.org/10.19528/j.issn.1003-3548.2023.09.006).
- 3 Zhang Y, Zhang Q, Li C, et al. Advances in cell membrane-based biomimetic nanodelivery systems for natural products[J]. *Drug Deliv*, 2024, 31(1): 2361169. DOI: [10.1080/10717544.2024.2361169](https://doi.org/10.1080/10717544.2024.2361169).
- 4 Chen Q, Xu S, Liu S, et al. Emerging nanomedicines of paclitaxel for cancer treatment[J]. *J Control Release*, 2022, 342: 280-294. DOI: [10.1016/j.jconrel.2022.01.010](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.01.010).
- 5 Moon DO. Interplay between paclitaxel, gap junctions, and kinases: unraveling mechanisms of action and resistance in cancer therapy[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 472. DOI: [10.1007/s11033-024-09411-x](https://doi.org/10.1007/s11033-024-09411-x).
- 6 Chen T, Tu L, Wang G, et al. Multi-functional chitosan polymeric micelles oral paclitaxel delivery systems for enhanced bioavailability and anti-tumor efficacy[J]. *Int J Pharm*, 2020, 578: 119105. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.119105](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119105).
- 7 Ying N, Liu S, Zhang M, et al. Nano delivery system for paclitaxel: recent advances in cancer theranostics[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 228: 113419. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2023.113419](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113419).
- 8 王鑫, 徐枫, 姜阳, 等. 注射用紫杉醇脂质体与传统紫杉醇注射液治疗乳腺癌的效果及安全性比较[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(9): 30-34. [Wang X, Xu F, Jiang Y, et al. Comparison of efficacy and safety between paclitaxel liposome injection and traditional paclitaxel injection in the treatment of breast cancer[J]. *Medical Innovation of China*, 2022, 19(9): 30-34.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4985.2022.09.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4985.2022.09.008).
- 9 高洁, 李师仰, 郭静, 等. 紫杉醇口服制剂的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(11): 322-330. [Gao J, Li SY, Guo J, et al. Paclitaxel oral preparations: a review[J]. *Chinese Journal of*

- Experimental Traditional Medical Formulae, 2025, 31(11): 322–330.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20250762](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250762).
- 10 Gao L, Meng F, Yang Z, et al. Nano-drug delivery system for the treatment of multidrug-resistant breast cancer: current status and future perspectives[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117327. DOI: [10.1016/j.biopha.2024.117327](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117327).
  - 11 Zhang Y, Wu Y, Du H, et al. Nano-drug delivery systems in oral cancertherapy: recent developments and prospective[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 16(1): 7. DOI: [10.3390/pharmaceutics16010007](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010007).
  - 12 Liu P, Chen G, Zhang J. A review of liposomes as a drug delivery system: current status of approved products, regulatory environments, and futureperspectives[J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1372. DOI: [10.3390/molecules27041372](https://doi.org/10.3390/molecules27041372).
  - 13 Nijhawan HP, Shyamsundar P, Prabhakar B, et al. PEGylated pH-responsive liposomes for enhancing the intracellular uptake and cytotoxicity of paclitaxel in MCF-7 breast cancer cells[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2024, 25(7): 216. DOI: [10.1208/s12249-024-02930-7](https://doi.org/10.1208/s12249-024-02930-7).
  - 14 Chen T, Chen H, Jiang Y, et al. Co-delivery of 5-fluorouracil and paclitaxel in mitochondria-targeted KLA-modified liposomes to improve triple-negative breast cancer treatment[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(7): 881. DOI: [10.3390/ph15070881](https://doi.org/10.3390/ph15070881).
  - 15 Zhang M, Ying N, Chen J, et al. Engineering a pH-responsive polymeric micelle co-loaded with paclitaxel and triptolide for breast cancer therapy[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(6): e13603. DOI: [10.1111/cpr.13603](https://doi.org/10.1111/cpr.13603).
  - 16 Wang Y, Lan Y, Wu L, et al. Deguelin and paclitaxel loaded PEG-PCL nano-micelles for suppressing the proliferation and inducing apoptosis of breast cancer cells[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(2): 90. DOI: [10.31083/j.fbl2902090](https://doi.org/10.31083/j.fbl2902090).
  - 17 Peimanfard S, Zarrabi A, Trotta F, et al. Developing novel hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-based nanosponges as carriers for anticancer hydrophobic agents: overcoming limitations of host-guest complexes in a comparative evaluation[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 1059. DOI: [10.3390/pharmaceutics14051059](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051059).
  - 18 Sakellaropoulou A, Siamidi A, Vlachou M. Melatonin/cyclodextrin inclusion complexes: a review[J]. *Molecules*, 2022, 27(2): 445. DOI: [10.3390/molecules27020445](https://doi.org/10.3390/molecules27020445).
  - 19 Li Z, Zhao W, Liang N, et al. Tumor targeting and pH-sensitive inclusion complex based on HP- $\beta$ -CD as a potential carrier for paclitaxel: fabrication, molecular docking, and characterization[J]. *Biomacromolecules*, 2023, 24(1): 178–189. DOI: [10.1021/acs.biomac.2c01023](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.2c01023).
  - 20 Kim HE, Na YG, Jin M, et al. Fabrication and evaluation of chitosan-coated nanostructured lipid carriers for co-delivery of paclitaxel and PD-L1 siRNA[J]. *Int J Pharm*, 2024, 666: 124835. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2024.124835](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124835).
  - 21 Choi JS, Cho NH, Kim DH, et al. Comparison of paclitaxel solid dispersion and polymeric micellesfor improved oral bioavailability and in vitro anti-cancer effects[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 100: 247–259. DOI: [10.1016/j.msec.2019.03.002](https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.002).
  - 22 Zhao CC, Zhang CG, Sun X, et al. Paclitaxel-based supramolecular hydrogel loaded with mifepristone for the inhibition of breast cancer metastasis[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(2): 733–743. DOI: [10.1111/cas.15230](https://doi.org/10.1111/cas.15230).
  - 23 Luo K, Gao Y, Yin S, et al. Co-delivery of paclitaxel and STAT3 siRNA by a multifunctional nanocomplex for targeted treatment of metastatic breast cancer[J]. *Acta Biomater*, 2021, 134: 649–663. DOI: [10.1016/j.actbio.2021.07.029](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.07.029).
  - 24 Tavakoli M, Maghsoudian S, Rezaei-Aderiani A, et al. Synergistic effects of paclitaxel and platelet-superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted chemo-hyperthermia therapy against breast cancer[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 251: 114584. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2025.114584](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.114584).
  - 25 Shen Y, Zhong B, Zheng W, et al. Rg3-lipo biomimetic delivery of paclitaxel enhances targeting of tumors and myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(22): e178617. DOI: [10.1172/JCI178617](https://doi.org/10.1172/JCI178617).
  - 26 Hamidian K, Barani M, Adeli-Sardou M, et al. Evaluation of cytotoxicity, loading, and release activity of paclitaxel loaded-porphyrin based metal-organic framework (PCN-600)[J]. *Heliyon*, 2022, 9(1): e12634. DOI: [10.1016/j.heliyon.2022.e12634](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12634).
  - 27 Wei X, Tao S, Mao H, et al. Exosomal lncRNA NEAT1 induces paclitaxel resistance in breast cancer cells and promotes cell migration by targeting miR-133b[J]. *Gene*, 2023, 860: 147230. DOI: [10.1016/j.gene.2023.147230](https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147230).
  - 28 Kosaka Y, Saeki T, Takano T, et al. Multicenter randomized open-label phase II clinical study comparing outcomes of NK105 and paclitaxel in advanced or recurrent breast cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 4567–4578. DOI: [10.2147/IJN.S372477](https://doi.org/10.2147/IJN.S372477).
  - 29 Lei L, Chen R, Fan L, et al. Efficacy and safety of nanoparticle-albumin-bound paclitaxel compared with conventional taxanes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(7): 2382–2394. DOI: [10.21037/apm-22-690](https://doi.org/10.21037/apm-22-690).

收稿日期: 2025年02月15日 修回日期: 2025年04月08日  
本文编辑: 李阳 钟巧妮