

紫杉醇 PLGA 纳米粒的表征及体外抗肿瘤作用研究^Δ

王晓静*, 郭子硕, 张海桐, 陈宛灵, 李加玲, 杜守颖, 李鹏跃[#](北京中医药大学中药学院, 北京 102488)

中图分类号 R944;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)22-2721-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.03



摘要 目的 表征紫杉醇纳米粒(PTX-PLGA-NPs),并评价其对Lewis肺癌细胞的体外抑制作用。方法 对以乳化溶剂挥发法所制PTX-PLGA-NPs的粒径、多分散性指数(PDI)、Zeta电位、微观形态、包封率、载药量、紫外-可见光吸收特性、稳定性等进行表征;以小鼠Lewis肺癌细胞为对象,以PTX对照品为参照,分别采用CCK-8法、Calcein-AM/PI双染法检测PTX-PLGA-NPs的细胞毒性和体外杀伤活性,分别采用Annexin V-FITC/PI染色法、PI染色法评估PTX-PLGA-NPs对细胞凋亡及周期的影响。结果 PTX-PLGA-NPs呈类球形,平均粒径为(172.03±0.95)nm,PDI为0.098±0.012,Zeta电位为(-1.76±0.02)mV;包封率和载药量分别为(52.32±0.66)%、(7.07±0.18)%,紫外-可见光吸收特征不受载体聚乳酸-羟基乙酸共聚物的影响;4℃下避光放置7d时,其粒径无明显变化,平均PDI(放置1、2、4、7d)均小于0.3。与PTX对照组相比,PTX-PLGA-NPs组有更多细胞处于死亡状态,其存活率(当PTX质量浓度为11.2 μg/mL时)显著降低,凋亡率和G₂期细胞比例均显著升高(P<0.05)。结论 所制PTX-PLGA-NPs粒径均一、分散均匀、性质稳定,对肺癌细胞的体外杀伤作用较PTX强。

关键词 紫杉醇;聚乳酸-羟基乙酸共聚物;纳米粒;表征;Lewis肺癌细胞;体外抗肿瘤作用

Characterization of paclitaxel-PLGA nanoparticles and their antitumor effects *in vitro*

WANG Xiaojing, GUO Zishuo, ZHANG Haitong, CHEN Wanling, LI Jialing, DU Shouying, LI Pengyue (School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To characterize paclitaxel nanoparticles (PTX-PLGA-NPs) and evaluate their *in vitro* inhibitory effect on Lewis lung cancer cells. **METHODS** The PTX-PLGA-NPs prepared by the emulsion-solvent evaporation method were characterized in terms of particle size, polydispersity index (PDI), Zeta potential, microscopic morphology, encapsulation efficiency, drug loading, ultraviolet-visible absorption characteristics and stability. Using mouse Lewis lung cancer cells as the subjects and paclitaxel reference substance as the control, the cytotoxicity and *in vitro* killing activity of PTX-PLGA-NPs were detected using CCK-8 method and Calcein-AM/PI double staining method, respectively. The effects of PTX-PLGA-NPs on cell apoptosis and cell cycle were assessed by Annexin V-FITC/PI staining method and PI staining method, respectively. **RESULTS** PTX-PLGA-NPs were spherical with an average particle size of (172.03±0.95) nm, PDI of 0.098±0.012, and Zeta potential of (-1.76±0.02) mV. The encapsulation efficiency and drug loading were (52.32±0.66)% and (7.07±0.18)%, respectively, and the ultraviolet-visible absorption characteristics were not affected by the carrier polylactic-co-glycolic acid. When stored in the dark at 4 °C for 7 days, no significant change was noted in particle size, and the average PDI (after 1, 2, 4 and 7 days of storage) was under 0.3. Compared with the paclitaxel reference substance group, the PTX-PLGA-NPs group had more cells in a state of death, the survival rate (at the PTX concentration of 11.2 μg/mL) was significantly decreased, and both the apoptosis rate and the proportion of G₂ phase cells were significantly increased (P<0.05). **CONCLUSIONS** The prepared PTX-PLGA-NPs indicate homogeneity in particle size, uniform dispersion, stable properties, and stronger *in vitro* killing effect on lung cancer cells than PTX.

KEYWORDS paclitaxel; polylactic-co-glycolic acid; nanoparticles; characteristics; Lewis lung cancer cells; antitumor effects *in vitro*

全球每年新发恶性肿瘤病例高达1 930万,其中近1 000万新发病例因此死亡,可见恶性肿瘤已成为全球患者死亡的主要原因之一^[1-2]。在我国,肺癌是常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率均居恶性肿瘤之首^[3]。肺

癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)两大类,其中NSCLC患者约占肺癌患者总数的85%,其5年生存率仅为15%,大多数NSCLC患者在确诊时已无法切除或发生转移^[4-5]。

紫杉醇(paclitaxel, PTX)是从红豆杉科植物红豆杉的干燥根、枝叶及树皮中提取的一种二萜类生物碱,是目前最有效的抗肿瘤药物之一,可有效治疗卵巢癌、肺癌、卡波西肉瘤、宫颈癌和胰腺癌等多种恶性肿瘤^[6]。1999年,PTX被美国FDA批准用于NSCLC的治疗,现

^Δ基金项目 国家自然科学基金项目(No.82274111, No.81803738)

*第一作者 硕士研究生。研究方向:中药新剂型与新技术。E-mail: wxjypajy214@163.com

[#]通信作者 副教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药新剂型与新技术。电话:010-53912123。E-mail: pengyuelee@126.com

已成为治疗NSCLC的一线化疗药物^[7-8]。该药能促进微管蛋白聚合并阻止微管蛋白解聚,抑制微管动力学重组,影响有丝分裂进程,使细胞阻滞于G₂/M期,从而诱导肿瘤细胞凋亡^[9-10]。然而,PTX存在水溶性差、生物利用率低、不良反应较明显等问题,故有必要进行剂型优化^[11]。研究指出,将难溶性药物制备成纳米制剂,不仅可以解决水溶性差的问题,而且可以提高其生物利用度^[12]。聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)具有良好的生物可降解性和组织相容性、优良的成球性能和降解速率,是美国FDA认证的安全药用辅料^[13-14]。基于上述背景,本研究以PLGA为载体,制备包载PTX的纳米粒(简称“PTX-PLGA-NPs”),并考察其理化性质及对Lewis肺癌细胞的体外抑制作用,以期对相关制剂的研发和临床应用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括LC-20AT型高效液相色谱(HPLC)仪(日本Shimadzu公司)、SCIENTZ-II D型超声波细胞粉碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司)、ZEN-3600型激光粒度仪(英国Malvern公司)、JEM-F200型透射电子显微镜(日本JEOL公司)、756PC型紫外-可见分光光度计(上海舜宇恒平科学仪器有限公司)、Countstar Rigel S2型全自动细胞荧光分析仪(上海睿钰生物科技有限公司)、FACSCanto II型流式细胞仪(美国BD公司)、SpectraMax i3x型多功能酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司]、TCSSP8型激光共聚焦显微镜(德国Leica公司)、BSA224S型电子分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]等。

1.2 主要药品与试剂

PTX对照品(批号J04S11H123510,纯度 $\geq 98\%$)、PLGA(乳酸-羟基乙酸质量比50:50,批号F24IS207986)均购自上海源叶生物科技有限公司;聚乙烯醇[poly(vinyl alcohol), PVA;批号C16051871]购自上海麦克林生化科技有限公司;RPMI 1640培养基、青霉素-链霉素双抗(含100 U/mL青霉素和100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素)均购自美国Gibco公司;胎牛血清(FBS)购自美国Sigma公司;0.25%胰蛋白酶(含0.02%乙二胺四乙酸)购自苏州新赛美生物科技有限公司;磷酸盐缓冲液(PBS)购自北京索莱宝科技有限公司;Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡试剂盒(批号556547)、PI/RNase染色缓冲液(批号550825)均购自美国BD公司;CCK-8试剂(批号20230609)、Calcein-AM/PI染色试剂盒(批号BN14041)购自北京百瑞极生物科技有限公司;甲醇为色谱纯,二甲基亚砜(DMSO)、甲醇、二氯甲烷等均为分析纯,水为纯净水。

1.3 细胞

小鼠Lewis肺癌细胞LLC(编号BNCC338433)购自商城北纳创联生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 PTX-PLGA-NPs的制备

本实验采用乳化溶剂挥发法制备PTX-PLGA-NPs^[15]:分别称取PTX对照品2 mg、PLGA 10 mg(两者质量比1:5),置于10 mL EP管中,滴加二氯甲烷1 g,超声2 min;待药物、PLGA溶解、混匀后,加入1%PVA溶液5 mL,于冰浴中超声10 min(超声2 s、停2 s,功率200 W)使其乳化;乳化后,于40 $^{\circ}\text{C}$ 下以30 r/min减压旋转挥发有机溶剂,即得PTX-PLGA-NPs。

2.2 PTX-PLGA-NPs的表征

2.2.1 粒径、多分散性指数及Zeta电位测定

取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs 50 μL ,用水稀释至1 mL,采用激光粒度仪测定其粒径、多分散性指数(polydispersity index, PDI)和Zeta电位。结果(图1)显示,PTX-PLGA-NPs的平均粒径为 $(172.03 \pm 0.95) \text{ nm}$, PDI为 0.098 ± 0.012 , Zeta电位为 $(-1.76 \pm 0.02) \text{ mV}$,表明所得纳米制剂粒径均一、分散均匀,呈负电性。

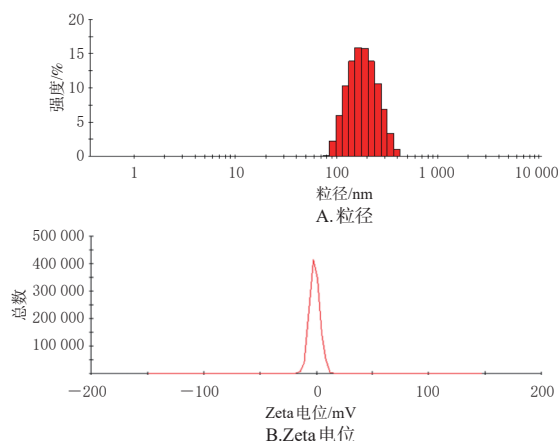


图1 PTX-PLGA-NPs的粒径和Zeta电位分布图

2.2.2 微观形态学考察

取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs适量,用水稀释10倍后,取混悬液1滴置于400目的碳膜铜网上,经干燥后,用2%磷钨酸钠染色,通过透射电子显微镜观察其微观形态。结果(图2)显示,PTX-PLGA-NPs呈类球形。

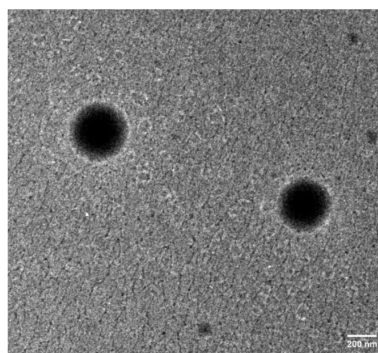


图2 PTX-PLGA-NPs的透射电子显微镜观察图

2.2.3 包封率和载药量测定

采用HPLC法测定。精密称取PTX对照品3.20 mg,置于10 mL棕色容量瓶中,加入甲醇溶解并定容,得质量浓度为320 $\mu\text{g/mL}$ 的PTX储备液。精密量取该PTX储备液适量,依次用甲醇稀释,制得质量浓度分别为160、80、40、20、10、5 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液。上述溶液经0.22 μm 微孔滤膜过滤后,进样分析,记录峰面积。色谱柱为ZorbaxSB-C₁₈(250 mm \times 4.60 mm,5 μm),流动相为甲醇-水(75:25, V/V),流速为1 mL/min,检测波长为227 nm,柱温为30 $^{\circ}\text{C}$,进样量为10 μL 。以PTX峰面积(Y)对其质量浓度(X)进行线性回归,得回归方程为 $Y=21\ 071X+5\ 406$ ($R^2=0.999\ 9$),结果表明,PTX在5~160 $\mu\text{g/mL}$ 的质量浓度范围内与峰面积呈良好的线性关系;精密度、准确度、回收率等方法学考察结果均符合2020年版《中国药典》(四部)的相关要求。

取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs 1 mL,以13 000 r/min离心15 min,取上清液500 μL ,置于5 mL容量瓶中,以甲醇定容,超声3 min后过0.22 μm 微孔滤膜,取滤液按上述色谱条件进样测定,记录峰面积并代入回归方程,计算得未包封PTX的量。取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs 500 μL 置于5 mL容量瓶中,用甲醇定容,超声3 min破乳后过0.22 μm 微孔滤膜,取滤液按上述色谱条件进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算得制剂中包封和未包封PTX的总量。取“2.1”项下已知质量且已干燥的PTX-PLGA-NPs,加适量甲醇溶解,超声3 min破乳后过0.22 μm 微孔滤膜,取滤液按上述色谱条件进样测定,记录峰面积并代入回归方程,计算得纳米粒制剂中所含PTX的量。取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs适量,以13 000 r/min离心15 min,沉淀用水洗涤3次后再次离心,收集沉淀,干燥后称重,得纳米粒制剂总质量。按下式计算包封率(entrapped efficiency, EE)和载药量(drug loading, DL): $EE=(\text{微粒制剂中包封和未包封PTX的总量}-\text{液体介质中未包封PTX的量})/\text{微粒制剂中包封和未包封PTX的总量}\times 100\%$, $DL=\text{制剂中所含PTX的量}/\text{制剂总质量}\times 100\%$ 。每样品平行测定3次。结果显示,PTX-PLGA-NPs的EE为(52.32 \pm 0.66)%,DL为(7.07 \pm 0.18)%。

2.2.4 紫外-可见光吸收特征检测

取PLGA、PTX对照品和“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs各适量,用甲醇稀释后置于石英皿中,以甲醇作为空白对照,对其进行紫外-可见光吸收光谱(波长190~700 nm)扫描。结果(图3)显示,PTX-PLGA-NPs、PTX对照品在230 nm波长处都出现了吸收峰,而PLGA在此波长下未见明显吸收峰,表明PTX经PLGA包载后,其紫外-可见光吸收特征未发生明显改变。

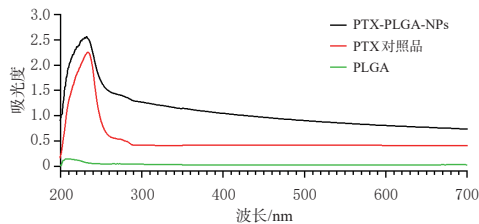


图3 PLGA、PTX对照品和PTX-PLGA-NPs紫外-可见光光谱图

2.2.5 稳定性考察

取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs适量,于4 $^{\circ}\text{C}$ 下避光放置7 d,并分别于放置1、2、4、7 d时测定粒径和PDI,以考察其稳定性。每样品平行测定3次。结果(表1)显示,在上述条件下,PTX-PLGA-NPs的粒径无明显变化,且平均PDI均小于0.3,表明制剂稳定性良好。

表1 PTX-PLGA-NPs稳定性考察结果($\bar{x}\pm s, n=3$)

| 放置时间/d | 粒径/nm | PDI |
|--------|-------------------|-----------------|
| 1 | 174.55 \pm 7.52 | 0.08 \pm 0.01 |
| 2 | 182.97 \pm 1.07 | 0.23 \pm 0.01 |
| 4 | 189.33 \pm 1.99 | 0.14 \pm 0.05 |
| 7 | 197.43 \pm 0.65 | 0.17 \pm 0.02 |

2.3 PTX-PLGA-NPs的体外抗肿瘤活性考察

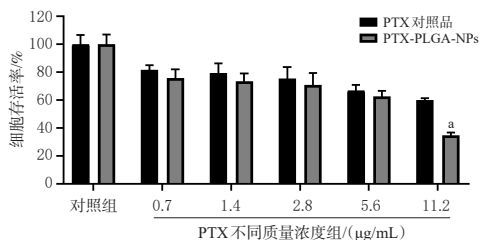
2.3.1 细胞存活率考察

采用CCK-8法检测。取对数生长期的LLC细胞,按每孔 1×10^4 个接种于96孔板中,于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%CO₂条件下(下同)下孵育过夜,待细胞贴壁后,弃去培养基,将细胞分为对照组、PTX组和PTX-PLGA-NPs组,并设置不含细胞、不含药物的空白组,每组设置5个复孔。对照组细胞加入新鲜培养基,药物组细胞分别加入含PTX对照品、PTX-PLGA-NPs(PTX质量浓度均为0.7、1.4、2.8、5.6、11.2 $\mu\text{g/mL}$,参考前期预实验结果设置)的新鲜培养基。孵育24 h后,弃去培养基,每孔细胞用PBS清洗2次后,加入CCK-8试剂100 μL ,孵育2 h,使用酶标仪于450 nm波长处检测各孔吸光度值,并按下式计算细胞存活率:细胞存活率=(实验组吸光度值-空白组吸光度值)/(对照组吸光度值-空白组吸光度值) $\times 100\%$ 。结果数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用SPSS 20.0软件进行统计分析(多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验),检验水准 $\alpha=0.05$ (统计方法下同)。

结果(图4)显示,随着药物浓度的增加,PTX-PLGA-NPs和PTX对LLC细胞的毒性均随之增强;当PTX质量浓度为11.2 $\mu\text{g/mL}$ 时,PTX-PLGA-NPs组细胞的存活率显著低于同质量浓度PTX组($P<0.05$)。

2.3.2 细胞存活情况检测

采用Calcein-AM/PI双染法检测。取对数生长期的LLC细胞,按每孔 1×10^5 个接种于激光共聚焦培养皿中,孵育过夜;待细胞贴壁后,弃去培养基,将细胞分为对照组、PTX组、PTX-PLGA-NPs组,每组设置3个复孔。对照组细胞加入新鲜培养基,药物组细胞分别加入含



a: 与同质量浓度PTX组比较, $P < 0.05$ 。

图4 各组细胞存活率的柱形图($\bar{x} \pm s, n=5$)

PTX对照品、PTX-PLGA-NPs(PTX质量浓度均为11.2 μg/mL, 参考“2.3.1”项下结果设置, 下同)的新鲜培养基。孵育24 h后, 弃去培养基, 每皿细胞加入Calcein-AM/PI染色工作液, 于37 °C下避光染色30 min, 以PBS清洗3次后, 采用激光共聚焦显微镜观察细胞的染色情况并拍照、分析。

结果(图5)显示, 对照组可见明显的绿色荧光, 表明细胞处于存活状态; PTX组可见部分红色荧光, 表明部分细胞处于死亡状态, 提示PTX对细胞具有一定的杀伤作用; PTX-PLGA-NPs组可见明显的红色荧光, 且绿色荧光减弱, 表明有更多的细胞处于死亡状态, 提示将PTX制成纳米粒后, 其细胞杀伤力明显增强。

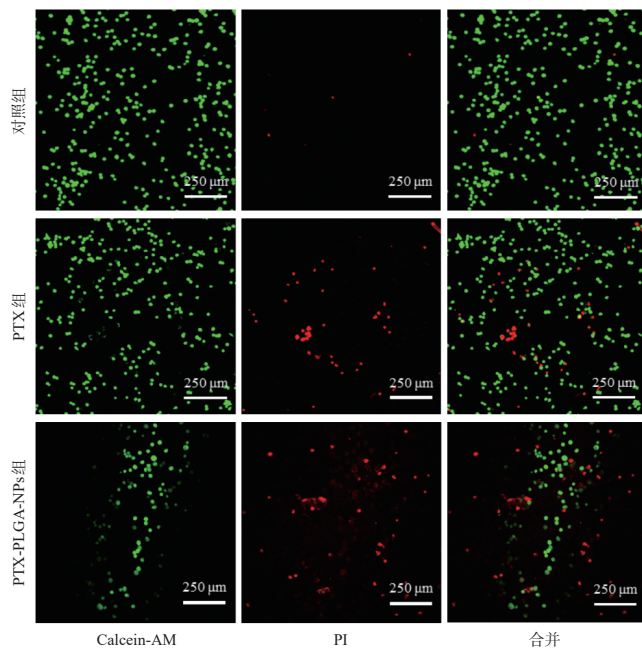


图5 各组细胞存活情况的激光共聚焦显微镜图(Calcein-AM/PI双染色法)

2.3.3 细胞凋亡情况检测

采用Annexin V-FITC/PI染色法检测。取对数生长期的LLC细胞, 按每孔 2×10^5 个接种于12孔板中, 孵育过夜; 待细胞贴壁后, 弃去培养基, 将细胞分为对照组、PTX组、PTX-PLGA-NPs组, 每组设置3个复孔。对照组细胞加入新鲜培养基, 药物组细胞分别加入含PTX对照品、PTX-PLGA-NPs的新鲜培养基。孵育24 h后, 弃去培养基, 将细胞用PBS清洗2次, 再用胰酶消化2 min; 终

止消化后, 将细胞与PBS混合, 离心后弃去上清液; 将细胞用结合缓冲液100 μL重悬后, 依次加入Annexin V-FITC染色液、PI染色液5 μL, 室温避光孵育15 min, 使用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

结果(图6、表2)显示, 与对照组比较, PTX组、PTX-PLGA-NPs组细胞的凋亡率均显著升高, 且PTX-PLGA-NPs组显著高于PTX组($P < 0.05$), 提示PTX及其纳米制剂均可促进肺癌细胞凋亡, 且PTX-PLGA-NPs的作用更强。

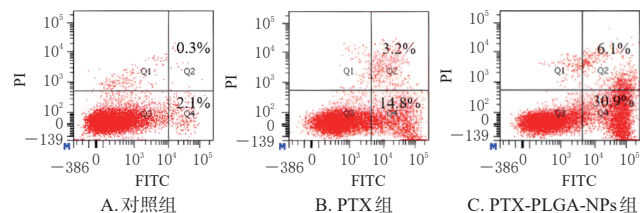


图6 各组细胞凋亡情况的流式细胞图(Annexin V-FITC/PI染色法)

表2 各组细胞凋亡率及G₂期细胞比例的检测结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

| 组别 | 凋亡率/% | G ₂ 期细胞比例/% |
|---------------|----------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 2.87 ± 0.64 | 4.17 ± 2.70 |
| PTX组 | 15.23 ± 2.40 ^a | 44.77 ± 3.04 ^a |
| PTX-PLGA-NPs组 | 38.23 ± 2.14 ^{ab} | 72.00 ± 7.47 ^{ab} |

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与PTX组比较, $P < 0.05$ 。

2.3.4 细胞周期分布情况检测

采用PI染色法检测。取对数生长期的LLC细胞, 按每孔 2×10^5 个接种于12孔板中, 孵育过夜; 待细胞贴壁后, 弃去培养基, 将细胞分为对照组、PTX组、PTX-PLGA-NPs组, 每组设置3个复孔。对照组细胞加入新鲜培养基, 药物组细胞分别加入含PTX对照品、PTX-PLGA-NPs的新鲜培养基。孵育24 h后, 弃去培养基, 细胞用PBS清洗后, 用胰酶消化3 min; 终止消化后, 将细胞与PBS混合, 离心后弃去上清液; 向细胞中加入预冷的70%乙醇1 mL, 边加边涡旋, 吹打混匀后于-20 °C下静置过夜。次日, 取上述细胞悬液, 离心后弃去上清液, 向细胞中加入PI染色液500 μL, 孵育15 min, 使用流式细胞仪检测细胞周期分布情况。

结果(图7、表2)显示, 与对照组对比, PTX组、PTX-PLGA-NPs组G₂期细胞比例均显著升高, 且PTX-PLGA-NPs组显著高于PTX组($P < 0.05$), 提示PTX及其纳米制剂均可将肺癌细胞阻滞在G₂期, 且PTX-PLGA-NPs的作用更强。

3 讨论

本研究对所制PTX-PLGA-NPs进行了理化性质表征和体外抗肿瘤作用考察。理化性质表征结果表明, 所制PTX-PLGA-NPs呈类球形, 粒径均一, 分散均匀, 性质稳定, EE、DL分别为(52.32 ± 0.66)%、(7.07 ± 0.18)%, 紫外-可见光吸收特性未受载体影响。

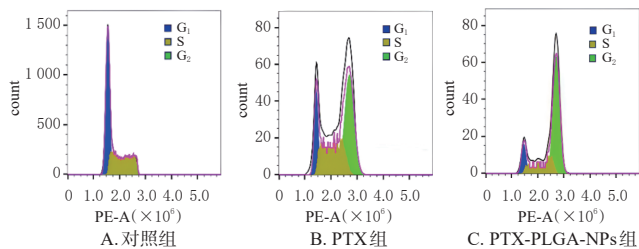


图7 各组细胞周期分布情况的流式细胞图(PI染色法)

细胞毒性实验结果显示,经PLGA包封后,PTX-PLGA-NPs对肿瘤细胞的杀伤作用明显增强,这可能是由于纳米制剂有利于提高细胞对药物的摄取和渗透,进而增强了制剂对肿瘤细胞的杀伤作用;同时,PLGA纳米粒具有良好的生物相容性和缓释性能,有利于提高PTX在肿瘤部位的富集,进而增强制剂对肿瘤细胞的杀伤作用^[16]。细胞Calcein-AM/PI双染色实验结果显示,与PTX对照品相比,PTX-PLGA-NPs具有更强的体外抗肿瘤活性。相关机制研究发现,PTX可通过稳定肿瘤细胞微管蛋白并阻止其解聚,使细胞周期阻滞在G₂/M期,从而促进细胞凋亡^[17-18]。进一步的细胞凋亡及周期检测结果显示,经PLGA包封后,PTX-PLGA-NPs对肺癌细胞的凋亡诱导作用强于PTX对照品,同时将细胞周期阻滞于G₂期的作用也强于PTX对照品,提示该纳米粒制剂能更有效地调控肿瘤细胞周期,诱导细胞凋亡。该结果可为后续相关体内研究及应用奠定基础。

总体而言,本研究所制PTX-PLGA-NPs粒径均一、分散均匀、性质稳定,其对肺癌细胞的体外杀伤作用较PTX强。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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] HANAHAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46.

[3] 尹周一,王梦圆,游伟程,等. 2022美国癌症统计报告解读及中美癌症流行情况对比[J/OL]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8(2): 54-63[2024-02-22]. <http://www.jmcm2018.com/CN/10.12151/JMCM.2022.02-05>. DOI: 10.12151/JMCM.2022.02-05.

YIN Z Y, WANG M Y, YOU W C, et al. Interpretation on the report of American cancer statistics, 2022 and comparison of cancer prevalence in China and America[J]. *J Multidiscip Cancer Manage (Electron Version)*, 2022, 8(2): 54-63[2024-02-22]. <http://www.jmcm2018.com/CN/10.12151/JMCM.2022.02-05>. DOI: 10.12151/JMCM.2022.02-05.

[4] BARTA J A, POWELL C A, WISNIVESKY J P. Global epidemiology of lung cancer[J]. *Ann Glob Health*, 2019, 85(1): 8.

[5] RUDIN C M, BRAMBILLA E, FAIVRE-FINN C, et al. Small-cell lung cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 3.

[6] KAMPAN N C, MADONDO M T, MCNALLY O M, et

al. Paclitaxel and its evolving role in the management of ovarian cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 413076.

[7] WEAVER B A. How taxol/paclitaxel kills cancer cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(18): 2677-2681.

[8] PRIYADARSHINI K. Paclitaxel against cancer: a short review[J]. *Med Chem*, 2012, 2(7): 139-141.

[9] LI L L, CHEN D, ZHENG K, et al. Enhanced antitumor efficacy and imaging application of photosensitizer-formulated paclitaxel[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(4): 4221-4230.

[10] LEUNG J C, CASSIMERIS L. Reorganization of paclitaxel-stabilized microtubule arrays at mitotic entry: roles of depolymerizing kinesins and severing proteins[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(10): 1337-1347.

[11] MURA S, ZOUHIRI F, LERONDEL S, et al. Novel isoprenoyl nanoassembled prodrug for paclitaxel delivery[J]. *Bioconjug Chem*, 2013, 24(11): 1840-1849.

[12] DA SILVA F L O, MARQUES M B F, KATO K C, et al. Nanonization techniques to overcome poor water-solubility with drugs[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2020, 15(7): 853-864.

[13] 王晓明,张智强. 柚皮素-PLGA纳米粒的制备及其体内药动学研究[J]. *中成药*, 2022, 44(2): 356-362.

WANG X M, ZHANG Z Q. Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of naringenin-PLGA nanoparticles[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(2): 356-362.

[14] MOLAVI F, BARZEGAR-JALALI M, HAMISHEHKAR H. Polyester based polymeric nano and microparticles for pharmaceutical purposes: a review on formulation approaches[J]. *J Control Release*, 2020, 320: 265-282.

[15] 岳武恒,梅瑞,蔡娟,等. 胡桃醌-PLGA纳米粒制备及对A375恶黑细胞的体外抗肿瘤作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(4): 87-93.

YUE W H, MEI R, CAI J, et al. Preparation of juglone-loaded PLGA nanoparticles and its anti-tumor effect on melanoma A375 cells *in vitro*[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2019, 25(4): 87-93.

[16] 李宏权,宋扬,李志耀,等. 丹酚酸B及其磷脂复合纳米粒抑制口腔鳞癌和白斑细胞株的作用[J]. *口腔颌面外科杂志*, 2018, 28(6): 314-321.

LI H Q, SONG Y, LI Z Y, et al. Salvianolic acid B phospholipid complex loaded nano particles induces apoptosis in OSCC HN13 and oral leukoplakia Leuk1 cells[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 28(6): 314-321.

[17] DOU Z H, DING X, FENG Y, et al. Systematic profiling of taxol and its analogues (taxalogues) binding to β -tubulin and molecular analysis of their effects on microtubule stabilization[J]. *J Chin Chem Soc*, 2023, 70(4): 825-836.

[18] ZHANG C C, LI C G, WANG Y F, et al. Chemotherapeutic paclitaxel and cisplatin differentially induce pyroptosis in A549 lung cancer cells via caspase-3/GSDME activation[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(3/4): 312-325.

(收稿日期:2024-03-25 修回日期:2024-07-26)

(编辑:张元媛)