



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.012
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.012
China Journal of General Surgery, 2024, 33(8):1311-1319.

· 文献综述 ·

紫杉醇纳米制剂研发现状及其在胆道恶性肿瘤的应用进展

李卓霞¹, 瞿勇¹, 许依婷², 李民¹

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 1. 肝胆外科 2. 协和中心实验室, 湖北 武汉 430022)

摘要

胆管癌是一种上皮源性的恶性肿瘤，根治性外科手术是首选治疗方案，但是大多数患者初诊时已处于中晚期，丧失手术切除机会，只能采用其他非手术治疗方案。晚期胆管癌的标准一线化疗方案为吉西他滨联合顺铂，但是该方案的中位总生存期仅为11.7个月，且会出现中性粒细胞减少症、血小板减少、疲劳和贫血等不良反应。有II期临床研究展现了紫杉醇（PTX）在改善晚期不可切除胆管癌的潜力，因此开启了PTX在治疗晚期胆管癌的新应用。PTX主要通过调控微管蛋白解聚而诱导肿瘤细胞凋亡，疗效显著，但因其溶解性差和毒副作用大而限制了临床应用。随着各种新型纳米载体的出现，PTX毒性和溶解度得到了极大改善，且已有产品转化应用于临床实践。有研究证实，PTX纳米制剂联合化疗、靶向治疗或者免疫检查点抑制剂用于胆道恶性肿瘤的综合治疗，其疗效优于临床常用化疗方案，展现出巨大的临床价值。本文总结了PTX的药理特性和应用壁垒，纳米制剂的研发现状，以及在胆道恶性肿瘤的应用进展，并提出了PTX纳米制剂的研发方向和应用前景。

关键词

胆道肿瘤；紫杉醇；纳米结构；聚集诱导发光；综述
中图分类号：R735.8

Current development of paclitaxel nanoformulations and its application progress in biliary tract cancer

LI Zhuoxia¹, QU Yong¹, XU Yiting², LI Min¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. Union Hospital Central Laboratory, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

Abstract

Cholangiocarcinoma is an epithelial-origin malignancy for which radical surgical resection is the preferred treatment option. However, most patients are diagnosed at an advanced stage, have already lost the opportunity for surgical removal and are limited to other non-surgical treatments. The standard first-line chemotherapy for advanced cholangiocarcinoma is gemcitabine combined with cisplatin, but this regimen offers a median overall survival of only 11.7 months and is associated with adverse reactions such as neutropenia, thrombocytopenia, fatigue, and anemia. A phase II clinical study has demonstrated the potential of paclitaxel (PTX) in improving outcomes for advanced unresectable cholangiocarcinoma, thereby opening up new a application for PTX in the treatment of advanced cholangiocarcinoma. PTX primarily induces tumor cell apoptosis by regulating microtubule depolymerization, showing significant

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82172754，81874208）。

收稿日期：2024-06-05；修订日期：2024-07-08。

作者简介：李卓霞，华中科技大学同济医学院附属协和医院硕士研究生，主要从事肝胆恶性肿瘤基础和临床方面的研究。

通信作者：李民，Email: liminmed@hust.edu.cn

efficacy. However, its poor solubility and high toxicity have limited its clinical application. With the emergence of various novel nanocarriers, the toxicity and solubility of PTX have been greatly improved, and some products have been translated into clinical practice. Studies have confirmed that PTX nanoformulations combined with chemotherapy, targeted therapy, or immune checkpoint inhibitors offer superior efficacy in treating biliary malignancies compared to standard chemotherapy regimens, demonstrating significant clinical value. This paper summarizes the pharmacological properties and application barriers of PTX, the current status of research and development of its nanoformulations, and the progress in its application in biliary malignancies. It also proposes future research directions and potential applications for PTX nanoformulations.

Key words

Biliary Tract Neoplasms; Paclitaxel; Nanostructures; Aggregation-induced emission; Review

CLC number: R735.8

化学药物治疗是恶性肿瘤治疗的重要手段之一，大多数化疗药物通过干扰细胞增殖而抑制其生长，进而抑制或杀死肿瘤细胞^[1]。其中，天然抗癌药物紫杉醇（paclitaxel, PTX）是众多化疗药物中的明星分子，因其独特的抑癌机制，临床上广泛用于乳腺癌、卵巢癌以及某些头颈癌和肺癌的治疗^[2]。但是，PTX分子疏水性强，传统注射液剂型需使用聚氧乙烯蓖麻油（cremophor EL, CrEL）增强溶解度，会导致中性粒细胞减少症、神经毒性、超敏反应等一系列不良反应，此外使用PTX化疗诱发的周围神经病变还可能会降低患者的生活质量^[3]，故限制了其临床的广泛应用^[4]。近年来，随着生物学纳米技术和生物材料的快速发展，许多基础研究聚焦于PTX纳米制剂的研发^[5]，在保证疗效的同时提高其溶解度和生物利用度，降低毒副作用，极大地提高PTX的应用范围和临床价值。

胆道恶性肿瘤是继肝细胞癌之后第二常见的肝胆系统恶性肿瘤，因肿瘤异质性大，仅约10%~40%的患者可通过手术切除^[6]。对于不可手术或伴有远处转移的晚期患者，系统性化疗（或）联合姑息性胆道引流是最佳治疗选择。目前一线化疗吉西他滨联合顺铂（GemCis）方案的临床获益仍有限，患者中位总生存期（overall survival, OS）不足1年^[7]，这导致其预后极差。近年来，有临床研究^[8]证实，胆道恶性肿瘤在一线化疗药物的基础上，联合PTX纳米制剂后可取得更好的临床疗效，开启了PTX联合治疗的新模式。

本综述首先系统阐述PTX的药理特性及其临床应用壁垒，再探讨各种PTX纳米制剂研发现状和优缺点；汇总PTX纳米制剂对胆道恶性肿瘤的

临床研究进展，探讨其应用前景；最后，笔者结合基础研究和临床试验的最新进展，提出PTX纳米制剂研发的潜在方向，以及在胆道恶性肿瘤的应用前景。

1 PTX的药理特性及临床应用限制

1.1 PTX的特性及抗肿瘤机制

PTX是一种天然抗癌药物，为紫杉烷类化疗药物的经典代表^[9]。于20世纪60年代由美国国家癌症研究所首次从太平洋红豆杉树皮中提取，是一种二萜多氧衍生物碱，呈白色结晶性粉末状，水溶性很低，具有高度亲油性^[10]。PTX具有复杂的分子结构和全新独特的抗肿瘤机制，且展现出广泛的抗肿瘤活性，尤其是对播散性肿瘤和实体肿瘤有着较高效的治疗效果^[11]，故成为众多化疗药物中的明星分子。PTX是一种复杂的四环二萜类化合物，是由1个紫杉烷环、1个四元的氧杂环和碳-13处一个酯侧链组成（图1A）^[12]。PTX的作用机制不同于其他化疗药物，其主要作用靶点是细胞微管，能够促进微管蛋白组装形成微管，并防止微管解离，这种能力甚至能抵抗低温或钙离子的作用，使细胞有丝分裂停滞在G2/M期从而抑制癌细胞生长^[13]。虽然大多数观点认为PTX使细胞有丝分裂停滞在G2/M期是主要机制（图1B），但是目前也有研究^[14]认为，PTX能够增加多极纺锤体的比例，导致相对短暂的有丝分裂延迟、染色体错配分离、非整倍体细胞和细胞死亡数量增加，从而发挥抗癌作用。另有研究^[15]证明，PTX能够通过免疫调节发挥抗肿瘤效应，并增加肿瘤细胞凋

亡率, 释放肿瘤抗原, 增强抗原呈递细胞吞噬作用, 同时还能抑制 Tregs 功能, 逆转肿瘤的免疫逃

逸。此外, 研究^[16]证实低剂量 PTX 还可通过调节 TGF- β /Smad 信号转导通路进而抑制纤维化。

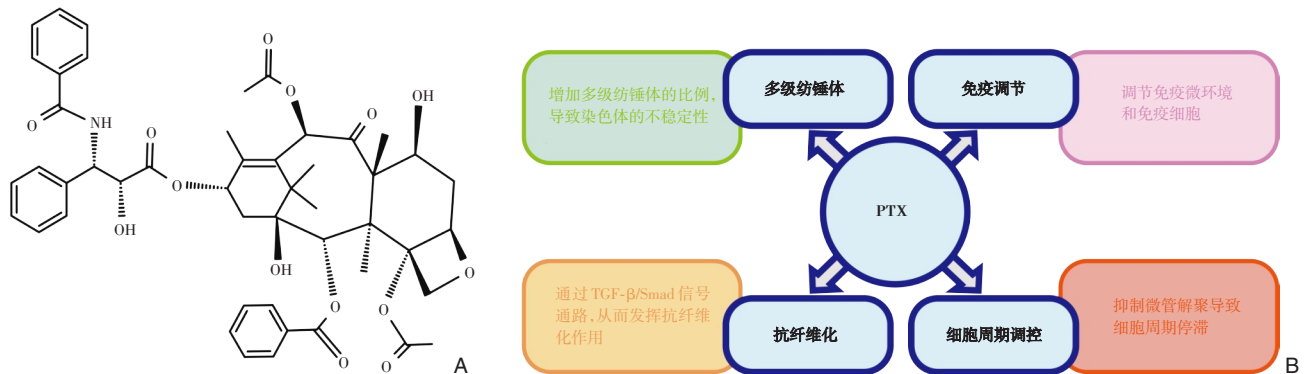


图1 PTX的化学结构式及其抗癌作用的主要分子机制 A: 化学结构式; B: 抗癌作用的主要分子机制

Figure 1 The chemical structure of PTX and its main molecular mechanisms of anticancer activity A: Chemical structure; B: Main molecular mechanisms of anticancer activity

1.2 PTX的临床应用限制

PTX 虽然是目前应用最广泛的天然抗癌药物之一, 但是鉴于上述其特殊的理化性质, 使其在临床上的应用受到助溶剂异质性和不利的药代动力学影响, 限制了其临床应用。第一种商业化的 PTX 制剂 Taxol[®] 将 CrEL 和 PTX 以 1:1 比例溶解以提高溶解性。CrEL 是一种表面活性剂, 可提高难溶性物质的溶解度, 但是存在诱发严重的超敏反应、肾脏毒性、神经毒性等风险, 需要在给药前使用地塞米松、苯海拉明以及西咪替丁预处理^[17]。即使目前常用白蛋白和脂质作为载体去改善 PTX 的药代动力学特性, 仍会引起不同程度的中性粒细胞减少症、神经病变等不良反应。还有研究^[18]表明, 由于复杂的肿瘤微环境以及微管蛋白的变异, 会导致肿瘤对 PTX 产生耐药性, 主要包括以下几种机制: (1) 药物外排泵 (如 ABC 家族) 的表达增加, 导致 PTX 外排增强; (2) 凋亡基因 (如 Bcl2) 的表达水平改变, 导致细胞抵抗 PTX 触发的凋亡信号; (3) 微管蛋白突变、微管蛋白亚型的表达量不同、微管结合蛋白表达的改变、微管蛋白翻译后修饰的改变 (磷酸化、乙酰化) 以及细胞信号传导的改变从而影响 PTX 对微管动力学的作用; (4) 核纤层蛋白 A/C 表达的减少或是不表达, 可以导致 PTX 诱导核膜破裂和微核形成, 但部分细胞可能会在其作用下重新表达核纤层蛋白 A/C, 从而诱导对核碎裂和细胞死亡的拮抗。

2 PTX 纳米制剂的研发现状

PTX 类药物已广泛用于卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、头颈癌、胃癌、非小细胞肺癌以及与艾滋病相关的卡波西肉瘤^[19]。但是, 由于助溶剂和 PTX 本身的毒副作用, 传统的紫杉烷制剂在临床应用十分受限, 而纳米制剂是解决上述困境的潜在策略^[20], 可通过纳米药物制备技术负载 PTX 分子于纳米载体, 同时通过高通透性和滞留效应 (enhanced permeability and retention, EPR) 提高其在肿瘤细胞的富集并降低在正常组织的分布, 进而增强抗肿瘤疗效和降低毒副作用。脂质体和白蛋白具有靶向性好、毒性低的优点, 故被广泛用于纳米载体的制备, 目前全球临床也有相关 PTX 制剂的应用, 其中国内截至 2019 年上市的两款纳米制剂分别是注射用 PTX 脂质体 (Lipusu[®], 南京绿叶制药) 和白蛋白结合型 PTX (nanoparticle albumin-bound paclitaxel, nab-PTX, Abraxane[®], 新基医药公司), 此外也有其他类型的纳米制剂正处于临床试验阶段。以下主要重点阐述目前常用 PTX 载药系统的相关研究。

2.1 PTX 脂质体

脂质体是由胆固醇和磷脂组成的双层囊泡, 具有包封率高、靶向性好、毒性低等优点, 它可以将药物包封于疏水的核心, 也可以通过化学连接或电荷间的相互作用将药物与脂质双分子层结合^[21]。各种脂质体制剂已广泛用于肿瘤治疗的研

究,并取得了较好的成效。Lipusu[®]是中国首个批准的PTX脂质体注射液^[22],研究证实其在体内外均具有显著的抗肿瘤活性,且毒性低于相同剂量的PTX注射液,同时在治疗乳腺癌和非小细胞肺癌时,两种剂型具有相似的疗效,但是Lipusu[®]能够降低严重超敏反应的发生率。在使用Lipusu[®]前30 min予以地塞米松5~10 mg、苯海拉明50 mg和西咪替丁300 mg,不仅避免了大剂量地塞米松的使用,还能避免严重的过敏反应。近年来,有学者在此基础上开发具有多种功能的纳米制剂。Wang等^[23]将一种ROS敏感型的PTX衍生物(PSN)与免疫检查点阻断剂BMS-202(小分子PD-1/PD-L1抑制剂)结合,制备了一种具有化疗和免疫治疗双重功效的双递送纳米PSN/BMS-202脂质体。该分子的硫醚键具有刺激响应功能,利用脂质体结构明显提高了载药能力,并延长了药物在体内的循环时间。PTX衍生物PSN与PTX的效应相同,不仅能够诱导免疫原性细胞死亡,从而触发免疫反应,还能上调PD-L1的表达,改善免疫抑制性肿瘤微环境。该纳米制剂对肿瘤细胞中产生的ROS敏感,从而释放PSN,并持续缓慢地释放BMS-202。此外,该分子还可以增强细胞毒性T淋巴细胞的肿瘤浸润能力,从而增强免疫响应,并在原位乳腺肿瘤模型中展现出良好的化学-免疫协同治疗效果。然而,脂质体也存在一些缺陷,如不稳定性、制备难度大、包封率低等问题^[24],这使其实际应用受到了限制。

2.2 PTX聚合物体系

2.2.1 聚合物胶束 聚合物胶束是一种具有核壳结构的胶体颗粒,由高于临界胶束浓度的两亲性共聚物在水溶液中自发组装而成。外层亲水壳维持胶束的稳定,延长其在血液循环中的时间,并避免被网状内皮系统识别^[25],疏水核心则用于负载疏水药物分子。聚合物胶束主要通过EPR效应被动积聚在肿瘤组织。通过分子修饰相关的肿瘤靶向配体,可以实现主动靶向肿瘤,并通过受体介导的内吞作用减少在健康组织中的非特异性积聚^[26],因此聚合物胶束也是一种负载PTX的良好载体。韩国开发了一种PTX聚合物胶束Genexol-PM[®](韩国Samyang公司)^[27],不含CrEL,且具有较高的最大耐受剂量,能明显蓄积在肿瘤组织中。Genexol-PM的体内抗肿瘤效应明显高于常规PTX,其主要剂量限制性毒性为神经肌肉毒性和骨髓抑

制。目前,该药物正在开展多项临床试验,探索其在晚期妇科肿瘤^[28]、晚期头颈鳞状细胞癌^[29]、晚期胆道癌^[30]等多种癌症的临床获益。聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)仍然是聚合物胶束中亲水性外壳形成的金标准,PEG化修饰可以降低免疫原性并延长纳米的血液循环时间,但是重复注射含PEG的纳米药物可能诱导抗PEG免疫球蛋白M抗体介导的ABC现象^[26]。基于此,Shi等^[31]设计了一种不含PEG的基于聚集诱导发光(aggregation-induced emission, AIE)、生物素和二硫键修饰壳聚糖[TPE-bi(SS-CS-Bio)]的新型聚合物。该聚合物可以在水介质中自发组装成胶束,并将PTX装载到疏水核心中,而该胶束还能表现出优异的AIE特征,发出蓝色荧光。该纳米制剂因其修饰的生物素可增强肿瘤细胞的摄取而实现主动靶向,并在高浓度谷胱甘肽(glutathione, GSH)环境中可迅速分解以释放出PTX。细胞实验中证实其对乳腺癌MCF-7具有显著的杀灭作用。因此,该纳米制剂具有肿瘤靶向、AIE光学特性和GSH响应药物释放等多种功能,为PTX纳米制剂的设计和制备提供了新的思路。

2.2.2 聚合物纳米颗粒 聚合物纳米颗粒可以通过简单的合成偶联多种药物,其稳定性优于需要高于临界胶束浓度才能形成的聚合物胶束。此外,聚合物纳米颗粒可以与靶器官、靶细胞特异性的配体结合以提高其对肿瘤细胞的靶向作用。聚合物纳米载体包括天然聚合物纳米载体和合成聚合物纳米载体,前者主要包括壳聚糖、透明质酸、白蛋白和丝蛋白;后者主要有聚乳酸-羟基乙酸、聚乳酸和聚己内酯等^[32]。白蛋白是一种高度水溶性的小球状蛋白质,也是血浆中含量最高的蛋白质,分子量为67 kDa。由于其良好的生物相容性、生物降解性、非免疫原性和安全性,白蛋白在临床中得到了广泛应用。一方面,白蛋白的化学结构允许与多种药物相互作用,从而避免药物在体内被迅速代谢和消除,并且有可改善药物的药代动力学。另一方面,白蛋白能够与病变组织和细胞中过表达的受体相互作用,即使不添加特异性配体,也能特异性靶向病变部位。此外,白蛋白的血清半衰期约为19 d,具有延长药物半衰期和靶向递送的潜力,并能作为疏水药物的载体,这使其在PTX应用中展现出良好的临床转化前景^[33]。目前nab-PTX已被广泛应用于临床各种肿瘤的治疗。

疗,是PTX的一种新型纳米制剂^[34]。它由平均直径为130 nm的nab-PTX纳米颗粒的胶体悬浮液组成,避免了溶剂相关的超敏反应、毒性和并发症,其使用也不需要预先用药处理;其线性代谢的特征可使最大耐受剂量高于显著传统PTX注射液;此外,白蛋白通过与gp60/caveolin-1受体相互作用,从而使PTX高效积聚于肿瘤。但是,nab-PTX由于剂量相关的副作用仍会限制其临床应用。基于此,Chen等^[35]研制了一种重组白蛋白PTX(即NP-abPTX)。由于乙醇和戊二醛产生的变性白蛋白纳米颗粒可以被活化的中性粒细胞内化,故将白蛋白结合型PTX(ab-PTX)重组为NP-abPTX能够促进中性粒细胞介导的靶向药物递送,从而降低循环系统中的PTX浓度,进而减轻全身副作用同时提高ab-PTX的生物利用度和治疗效果。透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种天然多糖,具有良好的生物相容性、生物降解性、非免疫原性、非炎症性和无毒性,对许多细胞和组织功能至关重要,并因其能够与CD44相结合而被用于癌症的靶向治疗。HA纳米药物可以通过EPR效应将药物递送至肿瘤部位,并且识别癌细胞上过表达的CD44,从而抑制HA介导的癌细胞转移,并且通过透明质酸酶降解进而释放药物或其他治疗分子^[36]。Gao^[37]等研发了一种负载PTX的CD44和生物素受体双重靶向的HA纳米凝胶(即PTX/Bio-NG),较PTX具有更好的药代动力学,并且能借助识别肿瘤细胞表面的CD44和生物素特异性受体,通过网格蛋白和小窝蛋白介导的内吞作用被主动摄入胞内,进而对乳腺癌细胞表现出强烈的细胞杀伤效应。

3 PTX纳米制剂在胆道恶性肿瘤的临床应用

胆道恶性肿瘤是指一系列浸润性腺癌,包括胆管癌和胆囊癌^[38]。胆管癌是一种上皮源性的恶性肿瘤,其主要原因为原发性硬化性胆管炎、胆总管囊肿、胆总管结石以及肝脏寄生虫病等^[39],主要分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌三类^[40],而胆囊癌少见但却是恶性程度最高的胆道恶性肿瘤,根治性外科手术是首选治疗方案,但是大多数患者初诊时已处于中晚期,丧失手术切除机会,只能采用其他非手术治疗方案^[41]。

GemCis方案是晚期胆道癌的一线化疗方案,

但是其中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和OS并未很好地改善,近来有研究^[42]表明,GemCis联合第三种细胞毒性药物如nab-PTX以及免疫治疗将胆管癌的治疗提升至一个新的水平。有研究^[43]表明,nab-PTX联合吉西他滨能够改善胰腺癌患者的半数生存期,而胰腺癌和胆管癌具有共同胚胎起源,故nab-PTX可能对胆管癌具有类似的潜在治疗效果。一项II期临床试验^[44]验证了nab-PTX和吉西他滨对晚期和转移性胆管癌的有效性和安全性,该项目筛选出74例符合纳入标准的患者,28 d为1个治疗周期,以病情进展或出现不可耐受的毒副作用作为研究终点,分别于第1、8和15天静脉注射nab-PTX(125 mg/m²)和吉西他滨(1 000 mg/m²);采用患者6个月时的PFS、OS、疾病进展时间(time to progress, TTP)、疾病控制率(disease control rate, DCR)等相关指标评价该治疗方法的安全性和有效性;结果显示,中位PFS为7.7个月,中位OS为12.4个月,与III期ABC-02试验(中位PFS为8.0个月,中位OS为11.7个月)类似。在治疗周期中,中性粒细胞减少症、血小板减少、疲劳和贫血仍是最常见的不良反应。虽然该试验没有到达预期治疗的终点,纳入病例数也较少,但是根据现有数据,该方案为不适合接受顺铂治疗的患者,特别是肾功能不全的患者提供了新的选择。另一项II期临床试验^[8]进一步探索nab-PTX、吉西他滨和顺铂三联疗法对未经治疗晚期胆管癌患者PFS的影响,该研究筛选出符合标准的62例患者,分别在以21 d为1个疗程的第1天和第8天静脉给药,其中高剂量组($n=32$):吉西他滨(1 000 mg/m²)、顺铂(25 mg/m²)和nab-PTX(125 mg/m²),低剂量组($n=28$):吉西他滨(800 mg/m²)、顺铂(25 mg/m²)和nab-PTX(100 mg/m²);结果显示,nab-PTX、吉西他滨和顺铂三联疗法相对于吉西他滨联合顺铂的不良事件发生率更高,但是患者的中位PFS(11.8个月)、中位OS(19.2个月)均有所提高。由于接受该项治疗的病例数少,仍需要进一步临床前试验的数据支持。此外,还有一些小样本临床研究^[45]和个案报告^[46]也证实了nab-PTX联合化疗可使晚期胆道恶性肿瘤患者临床获益。此外,还有II期实验^[47]说明,GemCis方案联合nab-PTX作为新辅助治疗对可切除的高危肝内胆管癌患者来说是可行且安全的,并且对围手术期结果无不利影响。

韩国一项 Genexol-PM[®]联合吉西他滨治疗晚期胆道癌的多中心II期临床试验^[30]中,在以21 d为1个疗程的第1天和第8天依次静脉注射吉西他滨(1 000 mg/m²)和 Genexol-PM (100 mg/m²),结果显示,患者的PFS仅为5.9个月,中位OS为(9.5±1.3)个月,低于GemCis方案(PFS 8个月,中位OS 11.7个月),但是3级或4级中性粒细胞减少症的发生率相对于GemCis所致发生率明显下降(26.7% vs. 55.3%),3级肝炎发生率非常低(6.7%)。这些研究均说明PTX纳米制剂在胆道恶性肿瘤中展现出巨大的潜力,此外还有证据^[48-49]证明了细胞毒性化疗药物(包括顺铂加吉西他滨联合用药)具有诱导的免疫调节作用的能力,从而为化疗与免疫治疗联合治疗改善生存结果提供了强有力的证据。

近年来,免疫检查点阻断(immun checkpoint blockade, ICB)疗法在晚期胆道癌也展露出巨大前景^[50],尤其是针对晚期胆道癌的TOPAZ-1 III期临床试验^[51]证实:PD-L1抑制剂量伐利尤单抗联合吉西他滨+顺铂组较安慰剂联合吉西他滨+顺铂组显著延长了患者OS,并将死亡风险降低了20%,此外一项真实的临床数据报告^[48]也验证了ICB在晚期胆道癌治疗中的应用前景。因此,这为ICB作为晚期胆管癌的一线治疗中的临床应用提供了依据。基于此,有学者对nab-PTX联合ICB进行了初步探索。华西医院Tan团队^[52]报道了1例经吉西他滨联合卡培他滨方案化疗后进展的转移性肝外胆管癌患者,探索性使用帕博利珠单抗联合nab-PTX作为二线治疗,该患者肿瘤标本提示为低肿瘤突变负荷、微卫星稳定型,PD-L1和CD 8⁺肿瘤浸润性淋巴细胞阴性表达,更换方案后已存活27个月且肿瘤得到控制,提示ICB联合nab-PTX可作为潜在治疗晚期胆管癌的选择。此外,该团队正在开展一项前瞻性、单臂、II期临床试验^[53],拟纳入了63例经吉西他滨或氟尿嘧啶类药物化疗但未使用PTX或免疫检查点抑制剂的进展胆道癌患者,采用信迪利单抗联合nab-PTX作为二线治疗方案。该试验初步研究^[54]已有效入组22例患者,客观缓解率为27.3%,中位PFS为5.63个月,中位OS为12.6个月,其中11例参与者已接受高通量测序,有9例可用于疗效评估,初步结果提示信迪利单抗联合nab-PTX可以作为晚期胆道癌的一种全新且有效的治疗方案。

因此,nab-PTX联合ICB也是晚期胆道癌的潜在治疗方案,但是能否进入临床推荐方案需待更多临床研究数据支持。

4 展望

综上所述,PTX在不可切除胆道恶性肿瘤的姑息治疗中展现出了优异的应用潜力,但是其毒副作用限制了临床应用。尽管目前已经开发的可生物降解和无毒性的聚合物体系和脂质体有望成为解决临床实践壁垒的潜在策略,也展现出临床应用前景,但是仍有诸多不足。基础研究仍需结合现有不足,进一步改进PTX纳米制剂的设计和制备工艺。笔者认为可从以下几个方面深入探索:(1)寻找新的药物载体,进一步提高PTX的负载和释放特性、纳米制剂的稳定性等,以及对肿瘤灶的靶向作用,进而提高抗肿瘤作用和降低毒副作用。(2)目前临床实践证实PTX需与其他化疗药物联合使用才能达到更好的抗肿瘤活性,因此能否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之目的,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。(3)PTX联合其他新兴抗肿瘤手段,譬如光动力治疗、光热治疗、局部内放射治疗和ICB等。通过新型纳米制剂将这些治疗分子共载,实现多种治疗手段的结合。胆道恶性肿瘤相较于其他消化道肿瘤预后差,其疗效的改善依赖于新的综合治疗策略,而PTX纳米制剂已展现出巨大的应用前景。因此,进一步研究应依赖其发生发展分子机制的深入阐述、开发新型PTX纳米制剂,以及交叉融合其他系统或者局部治疗手段,进而探索出进一步提高胆道恶性肿瘤疗效的综合策略。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李卓霞负责撰写文章,文献资料收集及文章修改;瞿勇负责文章的文献资料收集和文字润色;许依婷负责文字润色;李民负责构思和设计综述的整体框架、文章的写作指导、研究经费支持与对论文的修订。

参考文献

- [1] Bae EH, Greenwald MK, Schwartz AG. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: mechanisms and therapeutic avenues[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(4):2384–2396. doi:10.1007/s13311-021-01142-2.
- [2] 边虹铮, 刘丽芳. 紫杉醇对牛血清白蛋白诱导大鼠肝纤维化的抑制作用及机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(8):1014–1021. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.010.
- Bian HZ, Liu LF. Inhibitory effect of paclitaxel on hepatic fibrosis induced by bovine serum albumin in rats and its mechanism[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(8):1014–1021. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.010.
- [3] Zang XW, Lee JB, Deshpande K, et al. Prevention of paclitaxel-induced neuropathy by formulation approach[J]. *J Control Release*, 2019, 303:109–116. doi:10.1016/j.jconrel.2019.04.013.
- [4] Sofias AM, Dunne M, Storm G, et al. The battle of "nano" paclitaxel[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 122:20–30. doi:10.1016/j.addr.2017.02.003.
- [5] 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.
- [6] Rizzo A, Brandi G. First-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer ten years after the ABC-02 trial: "and yet it moves!" [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 27:100335. doi:10.1016/j.ctarc.2021.100335.
- [7] Ilyas SI, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2):95–111. doi:10.1038/nrclinonc.2017.157.
- [8] Shroff RT, Javle MM, Xiao LC, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(6):824–830. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0270.
- [9] Škubník J, Svobodová Pavličková V, Ruml T, et al. Autophagy in cancer resistance to paclitaxel: development of combination strategies[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 161:114458. doi:10.1016/j.biopha.2023.114458.
- [10] Barkat MA, Beg S, Pottou FH, et al. Nanopaclitaxel therapy: an evidence based review on the battle for next-generation formulation challenges[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2019, 14(10):1323–1341. doi:10.2217/nmm-2018-0313.
- [11] Sharifi-Rad J, Quispe C, Patra JK, et al. Paclitaxel: application in modern oncology and nanomedicine-based cancer therapy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:3687700. doi:10.1155/2021/3687700.
- [12] Bernabeu E, Cagel M, Lagomarsino E, et al. Paclitaxel: what has been done and the challenges remain ahead[J]. *Int J Pharm*, 2017, 526(1/2):474–495. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.05.016.
- [13] Yang CH, Horwitz SB. Taxol®: the first microtubule stabilizing agent[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1733. doi:10.3390/ijms18081733.
- [14] Scribano CM, Wan J, Esbona K, et al. Chromosomal instability sensitizes patient breast tumors to multipolar divisions induced by paclitaxel[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(610):eabd4811. doi:10.1126/scitranslmed.abd4811.
- [15] Zhu L, Chen L. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24:40. doi:10.1186/s11658-019-0164-y.
- [16] Zhang D, Yang R, Wang S, et al. Paclitaxel: new uses for an old drug[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8:279–284. doi:10.2147/DDDT.S56801.
- [17] Khalifa AM, Elsheikh MA, Khalifa AM, et al. Current strategies for different paclitaxel-loaded Nano-delivery Systems towards therapeutic applications for ovarian carcinoma: a review article[J]. *J Control Release*, 2019, 311/312:125–137. doi:10.1016/j.jconrel.2019.08.034.
- [18] Smith ER, Wang JQ, Yang DH, et al. Paclitaxel resistance related to nuclear envelope structural sturdiness[J]. *Drug Resist Updat*, 2022, 65:100881. doi:10.1016/j.drup.2022.100881.
- [19] Mosca L, Ilari A, Fazi F, et al. Taxanes in cancer treatment: activity, chemoresistance and its overcoming[J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 54:100742. doi:10.1016/j.drup.2020.100742.
- [20] Fu S, Li G, Zang W, et al. Pure drug nano-assemblies: a facile carrier-free nanoplatform for efficient cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1):92–106. doi:10.1016/j.apsb.2021.08.012.
- [21] Mu W, Chu Q, Liu Y, et al. A review on nano-based drug delivery system for cancer chemoimmunotherapy[J]. *Nanomicro Lett*, 2020, 12(1):142. doi:10.1007/s40820-020-00482-6.
- [22] Zhang Q, Huang XN, Gao LL. A clinical study on the premedication of paclitaxel liposome in the treatment of solid tumors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2009, 63(8):603–607. doi:10.1016/j.biopha.2008.10.001.
- [23] Wang Y, Yu J, Li D, et al. Paclitaxel derivative-based liposomal nanoplatform for potentiated chemo-immunotherapy[J]. *J Control Release*, 2022, 341:812–827. doi:10.1016/j.jconrel.2021.12.023.
- [24] Van Tran V, Moon JY, Lee YC. Liposomes for delivery of antioxidants in cosmeceuticals: challenges and development strategies[J]. *J Control Release*, 2019, 300:114–140. doi:10.1016/j.jconrel.2019.03.003.
- [25] Xu Y, Liang N, Liu JY, et al. Design and fabrication of chitosan-based AIE active micelles for bioimaging and intelligent delivery of paclitaxel[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 290:119509. doi:10.1016/j.carbpol.2022.119509.
- [26] Wang Y, van Steenberg MJ, Beztsinna N, et al. Biotin-decorated all-HPMA polymeric micelles for paclitaxel delivery[J]. *J Control*

- Release, 2020, 328:970–984. doi:10.1016/j.jconrel.2020.09.013.
- [27] Kim TY, Kim DW, Chung JY, et al. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(11):3708–3716. doi:10.1158/1078-0432.CCR-03-0655.
- [28] Nam SH, Lee SW, Lee YJ, et al. Safety and tolerability of weekly genexol-PM, a cremophor-free polymeric micelle formulation of paclitaxel, with carboplatin in gynecologic cancer: a phase I study[J]. *Cancer Res Treat*, 2023, 55(4):1346–1354. doi:10.4143/crt.2022.1436.
- [29] Keam B, Lee KW, Lee SH, et al. A phase II study of genexol-PM and cisplatin as induction chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncologist*, 2019, 24(6):751–e231. doi:10.1634/theoncologist.2019-0070.
- [30] Kim JY, Do YR, Song HS, et al. Multicenter phase II clinical trial of genexol-PM[®] with gemcitabine in advanced biliary tract cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(3):1467–1473. doi:10.21873/anticancer.11471.
- [31] Shi H, Liang N, Liu J, et al. AIE-active polymeric micelles based on modified chitosan for bioimaging-guided targeted delivery and controlled release of paclitaxel[J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 269:118327. doi:10.1016/j.carbpol.2021.118327.
- [32] 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.
- [33] Spada A, Emami J, Tuszyński JA, et al. The uniqueness of albumin as a carrier in nanodrug delivery[J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(5):1862–1894. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.1c00046.
- [34] Schettini F, Giuliano M, De Placido S, et al. Nab-paclitaxel for the treatment of triple-negative breast cancer: rationale, clinical data and future perspectives[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 50:129–141. doi:10.1016/j.ctrv.2016.09.004.
- [35] Chen Y, Han L, Qiu X, et al. Reassembling of albumin-bound paclitaxel mitigates myelosuppression and improves its antitumoral efficacy via neutrophil-mediated targeting drug delivery[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1):728–742. doi:10.1080/10717544.2022.2046892.
- [36] Anirudhan TS, Varghese S, Manjusha V. Hyaluronic acid coated Pluronic F127/Pluronic P123 mixed micelle for targeted delivery of Paclitaxel and Curcumin[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 192:950–957. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.10.061.
- [37] Gao D, Asghar S, Ye J, et al. Dual-targeted enzyme-sensitive hyaluronic acid nanogels loading paclitaxel for the therapy of breast cancer[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 294:119785. doi:10.1016/j.carbpol.2022.119785.
- [38] Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10272):428–444. doi:10.1016/S0140-6736(21)00153-7.
- [39] Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9):1111–1126. doi:10.1016/j.annonc.2021.04.012.
- [40] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935):2168–2179. doi:10.1016/s0140-6736(13)61903-0.
- [41] Song X, Hu Y, Li Y, et al. Overview of current targeted therapy in gallbladder cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):230. doi:10.1038/s41392-020-00324-2.
- [42] Merters J, Lamarca A. Integrating cytotoxic, targeted and immune therapies for cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(3):652–657. doi:10.1016/j.jhep.2022.11.005.
- [43] Kolinsky MP, Saywer MB, Spratlin JL. A case series of patients with pancreatic cancer and cholangiocarcinoma treated with nab-paclitaxel at a single institution[J]. *J Cancer Ther*, 2014, 5(6):605–610. doi:10.4236/jct.2014.56069.
- [44] Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, et al. Nab-paclitaxel and gemcitabine as first-line treatment of advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12):1707–1712. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3277.
- [45] Choi SH, Kang I, Lee SH, et al. Clinical feasibility of curative surgery after nab-paclitaxel plus gemcitabine-cisplatin chemotherapy in patients with locally advanced cholangiocarcinoma[J]. *Surgery*, 2023, 173(2):280–288. doi:10.1016/j.surg.2022.09.028.
- [46] Martín Huertas R, Fuentes-Mateos R, Serrano Domingo JJ, et al. Albumin-bound paclitaxel as new treatment for metastatic cholangiocarcinoma: a case report[J]. *World J Clin Oncol*, 2020, 11(10):844–853. doi:10.5306/wjco.v11.i10.844.
- [47] Maithe SK, Keilson JM, Cao HST, et al. NEO-GAP: a single-arm, phase II feasibility trial of neoadjuvant gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for resectable, high-risk intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(11):6558–6566. doi:10.1245/s10434-023-13809-5.
- [48] Rimini M, Fornaro L, Lonardi S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: an early exploratory analysis of real-world data[J]. *Liver Int*, 2023, 43(8):1803–1812. doi:10.1111/liv.15641.
- [49] Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6):690–714. doi:10.1016/j.ccell.2015.10.012.
- [50] Scott AJ, Sharman R, Shroff RT. Precision medicine in biliary tract cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(24):2716–2734. doi:10.1200/JCO.21.02576.
- [51] Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and

- cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10391):1853-1865. doi:10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
- [52] Tan S, Yu J, Huang Q, et al. Durable response to the combination of pembrolizumab and nab-paclitaxel in a metastatic extrahepatic cholangiocarcinoma: a case report and literature review[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:1037646. doi:10.3389/fphar.2022.1037646.
- [53] Zhou N, Li X, Yang Y, et al. Sintilimab plus nab-paclitaxel as second-line treatment for advanced biliary tract cancer: study protocol for an investigator-initiated phase 2 trial (NapaSinti trial)[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):729. doi:10.1186/s12885-023-11188-4.
- [54] Li X, Zhou N, Yang Y, et al. Nab-paclitaxel plus anti-PD-1

antibody as second-line treatment for advanced biliary tract cancer: an investigator-initiated phase 2 study (NapaSinti trial)[J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (4_suppl): 564. doi: 10.1200/jco.2023.41.4_suppl.564.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:李卓霞, 瞿勇, 许依婷, 等. 紫杉醇纳米制剂研发现状及其在胆道恶性肿瘤的应用进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(8):1311-1319. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.012

Cite this article as: Li ZX, Qu Y, Xu YT, et al. Current development of paclitaxel nanoformulations and its application progress in biliary tract cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(8): 1311-1319. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.012

欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊[ISSN 1005-6947 (Print) /ISSN 2096-9252 (Online) /CN 43-1213/R], 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由中华人民共和国教育部主管, 中南大学、中南大学湘雅医院主办。名誉主编赵玉沛院士、陈孝平院士, 主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴咸中、郑树森、黄洁夫、董家鸿、窦科峰、樊嘉、夏家辉等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有指南与共识、述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘(CA)、俄罗斯文摘(AJ)、荷兰《文摘与引文索引》(Scopus)收录、日本科学技术振兴集团(中国)数据库(JSTChina)、中国科学引文数据库(CSCD)、中文核心期刊要目总览(中文核心期刊)、中国科技论文与引文数据库(中国科技论文统计源期刊)、中国核心学术期刊(RCCSE)、中国学术期刊(光盘版)、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文科技资料目录(医药卫生)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、万方数据-数字化期刊群、中国学术期刊影响因子年报统计源期刊、中国生物医学文献检索系统(CBM-disc 光盘版、网络版)等。期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 2017年、2020年、2023年连续入选第4届、第5届、第6届“中国精品科技期刊”; 入选《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》(2019、2020、2021、2022版), 2020年入选中国科协我国高质量科技期刊(临床医学)分级目录。多次获奖后又被评为“2020年度中国高校百佳科技期刊”、“2022年度中国高校科技期刊建设示范案例库百佳科技期刊”, 2021年获湖南省委宣传部、湖南省科技厅“培育世界一流湘版科技期刊建设工程项目(梯队期刊)”资助, 标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本(A4幅面), 每期140页, 每月25日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价30.0元/册, 全年360元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路87号(湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话(传真): 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net>

Email: pw84327400