·综 述·

聚合物胶束用于治疗非小细胞肺癌的研究进展

郑舒敏，唐 祥，张 帆，何 军，陆伟根*
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：非小细胞肺癌是常见肺癌类型，传统放疗和化疗因全身毒性、靶向性差及耐药性等问题疗效受限。聚合物胶束作为一种新型药物递送系统，凭借其优异的理化特性（如高载药能力、肿瘤靶向性及刺激响应性释药），可显著提高药物溶解度、减少不良反应并克服耐药性。文章系统综述了聚合物胶束在非小细胞肺癌治疗中的最新进展，包括材料设计、靶向策略及临床转化挑战，以期为优化治疗策略提供理论依据。

关键词：非小细胞肺癌；聚合物胶束；药物递送；肿瘤靶向；耐药性；临床治疗
中图分类号：R734.2；R944.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)08-0842-009
引用：郑舒敏, 唐祥, 张帆, 等. 聚合物胶束用于治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(8): 842-850. DOI：10.13683/j.wph.2025.08.017

Research progress of polymer micelles in the treatment of non-small cell lung cancer

ZHENG Shumin, TANG Xiang, ZHANG Fan, HE Jun, LU Weigen*
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Non-small cell lung cancer(NSCLC) is one of the most common types of lung cancer. Traditional radiotherapy and chemotherapy are limited in efficacy due to issues such as systemic toxicity, poor targeting, and drug resistance. Polymer micelles, as a novel drug delivery system, can significantly enhance drug solubility, reduce side effects, and overcome resistance due to their excellent physicochemical properties(such as high drug loading capacity, tumor targeting, and stimulus-responsive drug release). This paper systematically reviewed the latest advancements of polymer micelles for the treatment of NSCLC, including material design, targeting strategies, and challenges in clinical translation, aiming to provide a theoretical basis for optimizing treatment strategies.

Key words: non-small cell lung cancer; polymer micelles; drug delivery; tumor targeting; drug resistance; clinical treatment

恶性肿瘤是全球健康领域面临的严峻挑战，不仅严重威胁患者生命，也给患者家庭及社会带来沉重负担。根据国际癌症研究机构 2022 年全球癌症统计报告，恶性肿瘤是全球第二大死亡原因，全年导致约 970 万例死亡，占非传染性疾病死亡人数的 20.3%[1]。肺癌是恶性肿瘤相关死亡的主要原因之一，约占全球恶性肿瘤总数的 12.4%，而其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）约占 85%，且 NSCLC 患者预后较差，平均 5 年生存率仅为 15% ～ 20%[2—3]。近年来，尽管化疗、放疗及免疫治疗等临床干预手段显著延长了患者生存期并改善了生活质量，但仍面临诸多挑战，如耐药性、药物半衰期短及严重不良反应等[4]。因此，开发更精准、高效且不良反应更小的药物递送系统，成为 NSCLC 治疗研究的关键。传统治疗方法往往靶向

收稿日期：2025-03-31
作者简介：郑舒敏，硕士研究生，研究方向：新型注射给药技术平台。
通信作者：陆伟根，研究员，从事药物新制剂及其产业化的研究。

性不佳，全身毒性较大[5]。此外，NSCLC 患者在接受化疗或靶向治疗后易产生耐药性，进一步限制了治疗效果[6]。

聚合物胶束（polymeric micelles，PMs）因其高载药率、低全身毒性和较好的生物相容性，为克服上述抗肿瘤治疗的瓶颈提供了新的策略。PMs 是由两亲性嵌段共聚物通过自组装形成的纳米载体系统。其疏水性内核可高效包载难溶性药物，亲水性外壳可通过空间位阻效应维持胶束稳定性，从而显著提升药物的表观溶解度和口服生物利用度[7—9]。此外，通过表面修饰靶向配体，PMs 可实现对肿瘤特异性靶向递送。例如，基于转铁蛋白受体（transferrin receptor，TfR）pH 敏感型 PMs 可实现对肿瘤的靶向给药，从而有效克服多药耐药性，并减少系统性不良反应[10]；叶酸修饰的 pH 敏感型 PMs 负载抗肿瘤药多柔比星（doxorubicin，DOX），不仅能显著降低全身毒性，减少对心肺组织的损伤，还能增强其抗肿瘤效果[11]。

除了在药物递送方面的优势外，PMs 还可以通过工程化设计，同时负载治疗剂和诊断成像探针等，联合其他疗法实现肿瘤诊疗一体化[12]，这种双功能策略不仅推动肿瘤的诊疗一体化，还为精准医学提供了技术基础。例如，采用负载 DOX 与光敏剂 Ce6 的 PMs[NPs(Ce6)] 进行联合治疗，其肿瘤生长抑制率达到 58.53%，显著高于单纯化疗的 NPs 组（46.77%）及游离药物组。胶束联合疗法可显著提升疗效，且通过增强肿瘤内药物蓄积达到更好的协同效应[13]。

本文系统综述 PMs 作为新型药物载体在 NSCLC 治疗中的研究进展，重点探讨其设计原理、功能优势（提高难溶性药物溶解度、增强靶向性、促进药物在肿瘤组织中的富集以及减少不良反应）及转化挑战（载药量、体内稳定性和规模化生产瓶颈），旨在为 NSCLC 的个体化治疗策略优化提供理论依据，并指导 PMs 从实验室向临床转化。

1 PMs 的基础概念与设计基础

1.1 PMs 的组成与性质

PMs 是一种由两亲性嵌段共聚物在水相中自组装形成的纳米载体，具有亲水外壳和疏水内核的结构[14]。疏水链段形成胶束核心以包载疏水药物，亲水链段则提高胶束在水中的稳定性。其关键特性包括：良好的药物包载能力、高稳定性、10 ～ 100 nm 的纳米级尺寸，以及通过修饰靶向配体实现特异性递送[15]。

1.2 设计思路

胶束设计需综合考虑亲疏水链段比例、相对分子质量及链段刚性等参数[16]。一般推荐 1 ∶ 1 至 1 ∶ 3 的亲疏水比；中等相对分子质量（10 ～ 50 kDa）聚合物可兼顾稳定性与释放率；刚性链段提升结构稳定性，柔性链段有利于药物释放。常用亲水性链段如聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）、聚乙烯吡咯烷酮，疏水性链段如聚乳酸（polylactic acid，PLA）、聚己内酯（polycaprolactone，PCL）等。低临界胶束浓度聚合物有助于提升体内稳定性。非球形胶束如纳米棒或盘状结构在血流中表现出更优的组织渗透和靶向潜力。

此外，稳定性和生物相容性是提高体内循环时间和减少不良反应的关键。靶向性可通过表面修饰抗体、肽或响应性结构实现，从而实现精准释放[17]。设计中可辅以计算模拟预测载体性能，优化其稳定性及递送效率。

2 PMs 在 NSCLC 治疗中的应用

20 世纪 80 年代，MAEDA Hiroshi 团队首次提出肿瘤组织中高通透性与滞留效应（enhanced permeability and retention effect，EPR 效应）理论，阐明了肿瘤组织中大分子药物或纳米药物被动靶向聚集的基本机制。这一发现为 PMs 在肿瘤中的靶向递送奠定了理论基础。随着嵌段共聚物的开发，研究者通过精确控制疏水核和亲水冠的相对分子质量及聚合度，进一步优化了 PMs 载药系统的稳定性和

生物分布特性[18—19]。

近年来，得益于纳米技术的快速发展，PMs作为新型药物递送系统，在NSCLC临床治疗中展现出广阔的应用前景。PMs正逐渐成为肺癌临床治疗研究中的热点方向，具有重要的科研价值及临床应用潜力。

2.1 已上市的PMs制剂

紫晟®（注射用紫杉醇PMs）由上海谊众药业股份有限公司研发，2021年在中国获批上市。该制剂采用甲氧基PEG2000-聚丙交酯两亲性嵌段共聚物（mPEG-PDLLA 53/47）作为载体，通过纳米结晶技术将紫杉醇与mPEG-PDLLA结合，制得平均粒径20 nm的稳定胶束体系，粒径仅为红细胞直径的0.2%[20]。

生产工艺方面，紫晟®采用充分干燥的聚醚在真空条件下引发内酯开环聚合制备嵌段共聚物，真空度要求＜1 mmHg；聚合过程控制在130 ℃以上进行，制得的共聚物材料相对分子质量均一性好［多分散性指数（polydispersity index，PDI）＜1.2］，未反应的单体残留量＜0.01%，重金属残留量＜1×10^{-6}，催化剂Sn＜1×10^{-5}，可满足药用辅料的质量要求。载体材料mPEG-PDLLA可生物降解，生物相容性和安全性良好。该制剂在临床应用前仅需生理盐水复溶，无需常规紫杉醇制剂必须的预抗过敏处理，可直接静脉滴注[21]。

作用机制方面，紫晟®通过精确释放、EPR效应增强了被动靶向提高抗肿瘤效果，同时减少非肿瘤组织的不良反应。其与铂类药物可联用治疗表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）基因突变阴性、间变性淋巴瘤激酶阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗；与顺铂联用治疗NSCLC在客观缓解率（objective remission rate，ORR）、无进展生存期（progression free survival，PFS）上具有显著临床优势，并显示出延长总生存期（overall survival，OS）的趋势。具体对比如表1所示，表中mPFS为中位无进展生存期（median progression-free survival），mOS为中位总生存期（median overall survival）；pm-Pac＋Cis为紫杉醇胶束联合顺铂方案；sb-Pac＋Cis为紫杉醇注射液联合顺铂方案；LP为紫杉醇脂质体联合顺铂方案；TP为普通紫杉醇注射液联合顺铂方案；nab-PC为白蛋白紫杉醇联合卡铂方案；sb-PC为紫杉醇注射液联合卡铂方案。紫晟®的最大耐受剂量（maximum tolerated dose，MTD）达390 mg/m^2，远高于传统紫杉醇注射剂（如Taxol®）的175 mg/m^2，显示出更优的安全性和耐受性，为临床剂量的提升和疗效增强提供了可能，是目前紫杉醇类制剂最高治疗剂量。同时，紫晟®具有明确的剂量相关药代动力学特性，高剂量使用下体内药物暴露量明显增加，有利于提高疗效，不同剂量下的药代动力学详细信息如表2所示[20—21]。

Genexol-PM是由韩国Samyang公司研发的一种紫杉醇PMs制剂，于2006年在韩国获批上市。该制剂以甲氧基-PEG-嵌段-聚（D, L-交酯）（mPEG-b-PDLLA）为载体，胶束粒径为20～50 nm，载药量为16.7%（w/w）[22]。相较于传统紫杉醇

表1 各紫杉醇剂型非小细胞肺癌临床数据

Table 1 Clinical trial results of various paclitaxel formulations for NSCLC

	紫晟®	紫杉醇脂质体	白蛋白紫杉醇
治疗方案	pm-Pac＋Cis（n＝300） vs. sb-Pac＋Cis（n＝148）	LP（n＝50） vs. TP（n＝50）	nab-PC（n＝521） vs. sb-PC（n＝531）
ORR	50.3% vs. 26.4%（P＜0.001）	26% vs. 24%（P＝0.890）	33% vs. 25%（P＝0.005）
mPFS	6.4个月 vs. 5.3个月（P＝0.001）	5.1个月 vs. 4.2个月（P＝0.110）	6.3个月 vs. 5.8个月（P＝0.214）
mOS	18.0个月 vs. 16.4个月（P＝0.182）	9.0个月 vs. 9.3个月	12.1个月 vs. 11.2个月

表 2 紫晟®在不同剂量水平下的药动学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of Zisheng® at different dose levels

药动学参数	剂量水平/mg·m^{-2}				
	175（n=3）	230（n=3）	300（n=6）	390（n=3）	435（n=3）
$t_{1/2}$/h	19.8	17.0	16.6	19.3	18.5
c_{max}/ng·ml^{-1}	2 505	2 621	3 736	4 044	4 261
AUC_{last}/ng·h·ml^{-1}	9 416	9 023	13 410	17 555	20 545
AUC_{inf}/ng·h·ml^{-1}	9 967	9 311	13 751	19 381	20 884
典型清除率/L·h^{-1}·m^{-2}	18.1	25.5	22.9	21.2	23.0

制剂（如 Taxol®），Genexol-PM 不含聚山梨醇酯 80（Cremophor EL®，CrEL），可显著降低过敏反应和神经毒性的发生风险。药代动力学研究[23]表明，Genexol-PM 的血药浓度（c_{max}）和曲线下面积（area under curve，AUC）随剂量增加呈显著上升趋势，而总清除率保持稳定，表明其具有可预测的剂量依赖特性，且能减少因药物蓄积导致的毒性。

在一项针对晚期 NSCLC 患者的多中心Ⅱ期临床试验中，Genexol-PM 联合顺铂治疗的 ORR 达到 37.7%，显著高于传统紫杉醇制剂（16% ～ 30%），mOS 为 21.7 个月。主要剂量限制毒性为中性粒细胞减少症，未观察到与 CrEL 相关的严重过敏反应，周围感觉神经病变（peripheral sensory neuropathy，PSN）发生率为 13%[24]。Genexol-PM 方案同时简化了给药流程，无需特殊输注设备。

Genexol-PM 作为不含 CrEL 的紫杉醇 PMs 制剂，在药物递送效率和组织蓄积特性方面表现出双重优势（其载药量达 16.7%，MTD 相较于 Taxol® 提高了 2.2 倍）。这些特点使其在传统紫杉醇方案耐药的 NSCLC 患者治疗中具有明显临床应用潜力。未来的研究应进一步探索 Genexol-PM 在不同联合治疗方案中的疗效，以期为晚期 NSCLC 患者提供更有效的治疗选择。

Nanoxel® 是由韩国 Samyang 公司研发的载多西紫杉醇纳米胶束制剂，其载体为 mPEG-b-PDLLA，已于 2012 年在韩国获批上市[25]。该纳米制剂的平均粒径为 25.4 nm，粒径分布显示出狭窄的尺寸分布及单分散单峰模式。采用甘露醇作为冻干保护剂，无需 CrEL 等表面活性剂。Ⅰ期临床试验结果表明，与 Taxol® 相比，Nanoxel® 增溶剂相关毒性，如液体潴留、超敏反应等显著降低。其载体具有 pH 响应性药物释放特性，在模拟肿瘤微环境（约 pH 6.5）的体外条件下，60 min 的释放率可达 10.95%（PA-1 细胞）、9.03%（HBL-100）及 5.75%（A549）。Nanoxel® 可通过网格蛋白介导的内吞作用进入细胞，被包裹在内体（pH 5.0 ～ 6.0）后，酸性环境促使 mPEG-b-PDLLA 胶束降解，实现胞内靶向释放[26]。

2.2 处于临床试验中的 PMs 制剂

NK105 是由日本 Kataoka 研究团队和 NanoCarrier 株式会社合作研发的新型纳米药物递送系统，目前已完成Ⅲ期临床试验。其核心载体采用相对分子质量为 12 000 的 PEG 与经修饰的聚天冬氨酸嵌段共聚物构成[27]，该产品为冻干粉剂，载药量达 23%（w/w）的紫杉醇，所形成胶束的平均粒径为 85 nm[28]。在Ⅰ期临床试验中，NK105 展现出优异的药代动力学特性：其 AUC 较传统紫杉醇制剂提高 15 倍，提示生物利用度的显著改善[29]。值得注意的是，NK105 在临床应用中无需配合地塞米松（dexamethasone）预处理和抗组胺药物干预，且可实现 1 h 短时静脉输注（传统紫杉醇制剂需 3 h），用药便利性和安全性显著提升[30]。该制剂通过 EPR 效应提高药物在肿瘤部位的靶向积累，从而增强其抗肿瘤效果，并显著减少对正常细胞的毒性，目前已经完成Ⅲ期临床试验，主要用于治疗转移性 NSCLC 和胃癌（gastric cancer）。

与紫杉醇单药或联合放疗方案相比，NK105 联合化疗方案（含铂双药）可显著抑制肿瘤血管生成并增强细胞周期阻滞作用，在体内外模型中均表现出更显著的肿瘤生长抑制效果[31]。这些发现为纳米

药物在肿瘤耐药性逆转领域的应用提供了重要理论依据。

Nanoplatin® 是由 PEG- 聚谷氨酸（PEG-PGlu）嵌段共聚物构建的顺铂纳米胶束制剂，目前正在进行Ⅱ期临床试验。在Ⅰ期临床试验中，与传统顺铂制剂相比，Nanoplatin® 抗肿瘤效果更佳、不良反应更少，NC-6004 组急性肾损伤的总体发生率为 30%，顺铂组为 70%。Nanoplatin® 的典型清除率为 0.068 7 L/h，仅为正常肾小球滤过率的约 1/100；分布体积为 2.69 L，小于血容量，说明大部分药物在血管内分布；外周组织分布体积为 3.91 L，表明转运到非目标组织（如肾等敏感器官）受限，这些参数表明 Nanoplatin® 稳定性更强，靶向性更好，可减少非肿瘤组织暴露 [32]。

3 处于临床前研究的 PMs

随着纳米技术的进步和临床前研究的深入，PMs 在 NSCLC 治疗中展现出重要作用。作为一种纳米载体，PMs 可整合化疗、靶向治疗和免疫治疗等多种策略，实现对 NSCLC 的协同治疗。目前研究聚焦于其创新性设计和功能化改进，例如通过优化胶束结构或修饰靶向配体（如小分子药物、多肽、抗体及核酸），以提升药物递送精准性及疗效。

3.1 适配子

适配子是一类具有特定三维构象的单链核酸分子，可与靶分子（如蛋白质或细胞表面受体）实现高度特异性结合。例如，S15 适配子经反向转录技术筛选获得，对特定蛋白靶标具有强靶向能力。

ENGELBERG 等 [33] 开发了 PEG-PCL 共聚物纳米颗粒，通过修饰 S15 适配子靶向 NSCLC 细胞并递送紫杉醇。该纳米颗粒通过网格蛋白介导的内吞作用高效进入人肺腺癌细胞（A549 细胞），在紫杉醇浓度为 0.03 μmol/L 时即可显著抑制肿瘤细胞生长，相比之下，该纳米颗粒对正常人支气管上皮细胞 BEAS2B、宫颈癌（cervical cancer）细胞 HeLa、结肠腺癌（colonic adenocareinoma）细胞 CaCo-2、新生儿包皮成纤维细胞 FSE 和人胚肾细胞 HEK-293 的半抑制浓度值分别为 1.7、4.2、43、87 和 980 μmol/L。这表明与非靶向细胞相比，该纳米颗粒对 NSCLC 细胞的选择性细胞毒性提高了 2 ～ 5 个数量级，具有潜在的广泛治疗窗口。竞争性实验进一步证实，S15 适配子介导了纳米颗粒与 A549 细胞的结合和内吞。这些结果突出了适配子修饰在提高 PMs 对 NSCLC 治疗效果中的重要作用

3.2 RNA 干扰技术（RNA interference，RNAi）

RNAi 通过小干扰 RNA（small interferning RNA，siRNA）或短发夹 RNA 沉默特定基因表达，抑制肿瘤增殖和转移。其核心挑战在于提高 siRNA 的递送效率与稳定性 [34]。

MARQUET 等 [35] 采用 PEG 化修饰的胶束包载 siRNA，发现调节聚合物正电荷密度、相对分子质量及疏水性可优化 siRNA 复合效率，同时降低细胞毒性。后续研究 [36] 中，该团队结合聚乙烯亚胺（polyethylenimine，PEI）与三嵌段共聚物（PEG-PLL-PLA），设计出可高效递送信号转导和转录激活子（signal transducer and activator of transcription，STAT）3-siRNA 的胶束，显著增强对 STAT3 的抑制，进而抑制肿瘤的生长和转移。

3.3 免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）

ICIs 通过阻断免疫检查点分子增强抗肿瘤免疫反应，但其疗效受限于递送系统的非特异性分布和肿瘤微环境屏障。HWANG 等 [37] 利用聚（2- 噁唑啉）[poly（2-oxazoline），Pox] 胶束来递送 Toll 样受体（toll-like receptor，TLR）7/8 激动剂 resiquimod。胶束制剂显著改善 resiquimod 的水溶性及靶向性，载药量达 41%，溶液中药物浓度达到 7.0 mg/mL。Resiquimod 胶束通过激活辅助性 T 淋巴细胞 1 型免疫反应及 $CD8^+$ T 细胞活化。小鼠模型中，中位生存期为 57 天，生存延长效果（与对照组相比，$P < 0.000\ 1$）优于程序性死亡受体（programmed death

receptor，PD)-1 抑制剂单药治疗的中位生存期 22 天（与对照组相比，$P < 0.004$）。但联合 PD-1 抑制剂治疗的中位生存期为 48 天（与对照组相比，$P < 0.000\ 1$），未显示出较 resiquimod 胶束单药更显著的生存优势，提示需优化联合治疗方案。

基于肿瘤微环境特性［如 pH 6.4 ～ 7.0、高活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平］，研究者开发了 pH/ROS 响应型胶束[38]。例如，含甲硫氨酸或硼酸酯键的胶束可在酸性或高 ROS 条件下降解，实现 ICIs 的靶向释放（图 1）。

3.4 信使 RNA（messenger RNA，mRNA）

mRNA 可通过编码肿瘤抗原或免疫调节蛋白激活抗肿瘤免疫，但其稳定性及递送效率亟待提升。KOWALSKI 等[39] 采用聚 β- 氨基酯胶束递送 mRNA 至肺内皮细胞，显著提高蛋白表达水平。此外，KE 等[40] 通过在 PEG 上引入不同端基和 PEG 接枝度，合成了 PEI-g-PEG 聚合物，用于将 mRNA 递送至肺部。CHEN 等[41] 开发了 C14-PEI 胶束递送 CRISPR-Cas9 系统（含 Cas9 mRNA 和单链向导 RNA），在 A549 细胞中实现 60% 以上的 *KRAS* 基因编辑效率，且细胞毒性低于脂质体转染试剂 Lipofectamine 2000。

4 结语

PMs 在 NSCLC 治疗中的应用前景广阔，未来

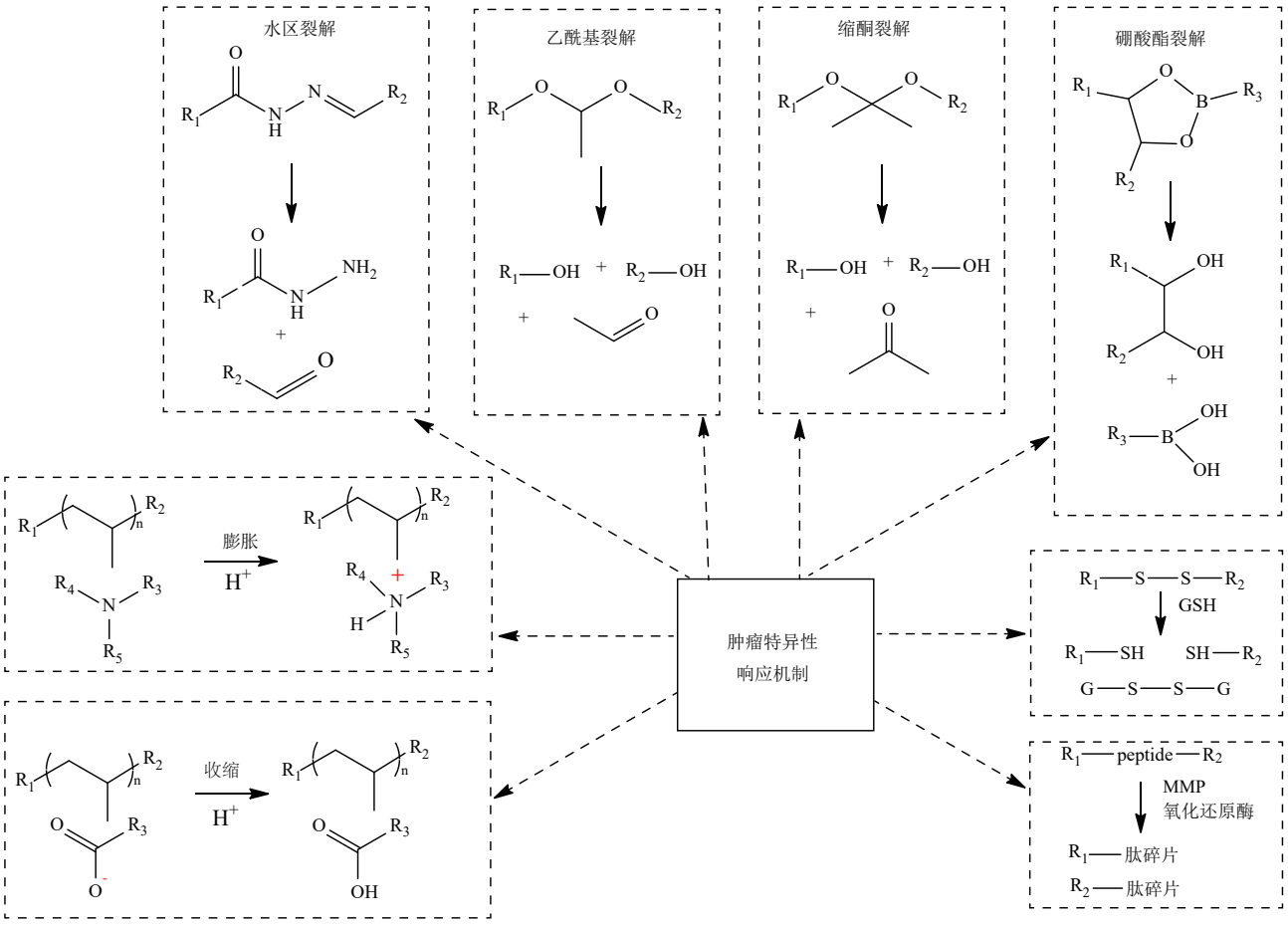


图 1　肿瘤特异性响应机制

Figure 1　Mechanisms of tumour-specific responsiveness

研究可聚焦以下方向。①靶向递送优化：通过表面修饰配体（如抗体、适配子）增强肿瘤靶向性，减少药物全身暴露及毒性。②多功能复合系统开发：整合化疗、放疗、免疫治疗及诊断功能，实现协同增效。③可控释放策略：利用肿瘤微环境特性（如低 pH、高 ROS 或酶过表达）设计刺激响应型胶束，实现药物时空特异性释放。④耐药性调控：通过改善药物生物利用度或共载耐药逆转剂（如 P- 糖蛋白抑制剂）克服化疗耐药。⑤个性化治疗：基于肿瘤生物标志物（如 *EGFR* 突变、程序性死配体 1 表达）定制胶束配方，提升治疗精准性。

然而，PMs 的临床转化仍面临以下挑战。①刺激响应型胶束的体内稳定性不足：尽管体外实验证实其在低 pH 或高还原性微环境中可触发药物释放，但体内血液成分（如血浆蛋白、脂蛋白、免疫球蛋白及酯酶等）可能导致胶束过早降解或药物泄漏，降低靶向效率[34]。②载药量与稳定性矛盾：现有胶束的载药量受限于聚合物疏水性及胶束结构稳定性，疏水性药物（如紫杉醇）的包封率与胶束循环半衰期呈负相关，需开发新型两亲性共聚物或载药策略（如共价偶联）以突破瓶颈[41]。③免疫清除与长循环需求冲突：胶束表面 PEG 修饰可延长体循环时间，但可能诱导抗 PEG 抗体产生，加速免疫清除[42]。

因此，未来的研究应重点关注提高 PMs 的可控性和药物载荷效率，优化其在体内的稳定性，以便在抗肿瘤治疗中实现更为精准和高效的药物递送。

尽管现有研究还存在诸多待完善之处，但是在未来，PMs 可以通过结合新型的科学技术实现更加精准的药物递送，实现更加个性化的治疗，为患者提供更安全、高效的个体化治疗方案，推动肿瘤精准医学的发展。

参考文献：

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] JEON Y, KIM T, KWON H, *et al*. Cannabidiol potentiates p53-driven autophagic cell death in non-small cell lung cancer following DNA damage: a novel synergistic approach beyond canonical pathways[J]. Exp Mol Med, 2025, doi: 10.1038/s12276-025-01444-x.

[3] BAI W, ZHAO X, NING Q. Development and validation of a radiomic prediction model for TACC3 expression and prognosis in non-small cell lung cancer using contrast-enhanced CT imaging[J]. Transl Oncol, 2025, 51: 102211.

[4] 陈嘉怡, 宋建, 何家健, 中药注射液辅助治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(6): 673-677.

[5] YU F, ZHENG S, YU C, *et al*. KRAS mutants confer platinum resistance by regulating ALKBH5 posttranslational modifications in lung cancer[J]. J Clin Invest, 2025, 135(6): e185149.

[6] WANG R, WANG Q, LIAO J, *et al*. Piperlongumine overcomes osimertinib resistance via governing ubiquitination-modulated Sp1 turnover[J]. JCI Insight, 2025, 10(6): e186165.

[7] 杨福伟, 许嘉敏, 方文杰, 等. 还原敏感型多柔比星/吲哚美辛共载聚合物胶束的制备及体外抗肿瘤评价[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(1): 85-92.

[8] 陆林玮, 丁源, 许倩竹, 等. 黄芩素抗肿瘤机制及其纳米递送系统研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(7): 1052-1059.

[9] 吴胜广, 黄良辉, 张民权, 等. 姜黄素与多柔比星联用的抗肿瘤机制及其纳米递送系统的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(12): 1619-1627.

[10] GIRI D, DEY SK, MANNA S, *et al*. Nanoconjugate carrying pH-responsive transferrin receptor-targeted hesperetin triggers triple-negative breast cancer cell death through oxidative attack and assemblage of pro-apoptotic proteins[J]. ACS Appl Bio Mater, 2024, 7(11): 7556-7573.

[11] ZHANG R, JIANG Y, HAO L, *et al*. CD44/folate dual targeting receptor reductive response PLGA-based micelles for cancer therapy[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 829590.

[12] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, *et al*. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.

[13] LUO L, QI Y, ZHONG H, *et al*. GSH-sensitive polymeric prodrug: synthesis and loading with photosensitizers as nanoscale chemo-photodynamic anti-cancer nanomedicine[J].

Acta Pharm Sin B, 2022, 12(1): 424-436.

[14] ADELI F, ABBASI F, GHANDFOROUSHAN P, *et al*. Recent advances in formulation and application of molecular polymer brushes in biomedicine: therapeutic, diagnostic, and theranostics capabilities[J]. Nano Today, 2023, 53: 102010.

[15] SIL D, KUMAR D, KURMI BD, *et al*. Recent progress in polymeric micelle-enabled targeted nanotherapeutics for diabetic retinopathy[J]. J Drug Delivery Sci Technol, 2024, 104: 106448.

[16] LIU F, HOWARD CB, HUDA P, *et al*. Immune-modulating nanomedicines for enhanced drug delivery to non-small-cell lung cancer[J]. Biomaterials, 2025, 317: 123089.

[17] YANG G, LIU Y, CHEN J, *et al*. Self-adaptive nanomaterials for rational drug delivery in cancer therapy[J]. Acc Mater Res, 2022, 3(12): 1232-1247.

[18] HASHIDA M. Advocation and advancements of EPR effect theory in drug delivery science: a commentary[J]. J Control Release, 2022, 346: 355-357.

[19] MORADI A, MASKOUKIAN S, BACZEK T, *et al*. Nanoparticulate systems for combination therapies of lung cancer: A review[J]. J Nanopart Res, 2025, 27(3): 56.

[20] 李端, 何毓嘉, 蒋新国, 等. 聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法: 中国, 102219892A[P]. 2011-10-19.

[21] 孙菁, 蒋新国, 李端, 等. 一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂: 中国, 102218027A[P]. 2011-10-19.

[22] KIM SC, KIM DW, SHIM YH, *et al*. *In vivo* evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy[J]. J Control Release, 2001, 72(1-3): 191-202.

[23] LIM WT, TAN EH, TOH CK, *et al*. Phase Ⅰ pharmacokinetic study of a weekly liposomal paclitaxel formulation (Genexol®-PM) in patients with solid tumors[J]. Ann Oncol, 2010, 21(2): 382-388.

[24] KIM DW, KIM SY, KIM HK, *et al*. Multicenter phase Ⅱ trial of Genexol-PM, a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2007, 18(12): 2009-2014.

[25] LEE SW, YUN MH, JEONG SW, *et al*. Development of docetaxel-loaded intravenous formulation, Nanoxel-PM™ using polymer-based delivery system[J]. J Control Release, 2011, 155(2): 262-271.

[26] MADAAN A, SINGH P, AWASTHI A, *et al*. Efficiency and mechanism of intracellular paclitaxel delivery by novel nanopolymer-based tumor-targeted delivery system, Nanoxel™[J]. Clin Transl Oncol, 2013, 15(1): 26-32.

[27] HAMAGUCHI T, MATSUMURA Y, SUZUKI M, *et al*. NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumour activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel[J]. Br J Cancer, 2005, 92(7): 1240-1246.

[28] HUBBELL J A, LANGER R. Translating materials design to the clinic[J]. Nat Mater, 2013, 12(11): 963-966.

[29] HAMAGUCHI T, KATO K, YASUI H, *et al*. A phase Ⅰ and pharmacokinetic study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation[J]. Br J Cancer, 2007, 97(2): 170-176.

[30] NEGISHI T, KOIZUMI F, UCHINO H, *et al*. NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle, is a more potent radiosensitising agent compared to free paclitaxel[J]. Br J Cancer, 2006, 95(5): 601-606.

[31] DAVIS ME, CHEN Z, SHIN DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer[J]. Nat Rev Drug Discovery, 2008, 7(9): 771-782.

[32] DOI T, HAMAGUCHI T, SHITARA K, *et al*. NC-6004 Phase Ⅰ study in combination with gemcitabine for advanced solid tumors and population PK/PD analysis[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(3): 569-578.

[33] ENGELBERG S, NETZER E, ASSARAF YG, *et al*. Selective eradication of human non-small cell lung cancer cells using aptamer-decorated nanoparticles harboring a cytotoxic drug cargo[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(10): 702.

[34] GUO Y, HE X, WILLIAMS GR, *et al*. Tumor micro-environment-responsive hyperbranched polymers for controlled drug delivery[J]. J Pharm Anal, 2024, 14(12): 101003.

[35] MARQUET F, PATRULEA V, BORCHARD G. Comparison of triblock copolymeric micelles based on α-and ε-poly(L-lysine): a Cornelian choice[J]. Polym J, 2022, 54(2): 199-209.

[36] MARQUET F, HAGEN H, STANCHIERI M, *et al*. Clickable polyethyleneimine incorporated into triblock copolymeric micelles as an efficient platform in the delivery of siRNA to NSCLC cells[J]. Int J Pharm, 2024, 649: 123632.

[37] VINOD N, HWANG D, AZAM SH, *et al*. High-capacity

poly(2-oxazoline) formulation of TLR 7/8 agonist extends survival in a chemo-insensitive, metastatic model of lung adenocarcinoma[J]. Sci Adv, 2020, 6(25): eaba5542.

[38] LINDERMAN SW, DERIDDER L, SANJURJO L, *et al*. Enhancing immunotherapy with tumour-responsive nanomaterials[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2025, 22(4): 262-282.

[39] KOWALSKI PS, CAPASSO PALMIERO U, HUANG Y, *et al*. Ionizable amino-polyesters synthesized via ring opening polymerization of tertiary amino-alcohols for tissue selective mRNA delivery[J]. Adv Mater, 2018, 30(34): e1801151.

[40] KE X, SHELTON L, HU Y, *et al*. Surface-functionalized PEGylated nanoparticles deliver messenger RNA to pulmonary immune cells[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(32): 35835-35844.

[41] YU PJ, LIN YC, CHEN WC. Review of bioderived and biodegradable polymers/block-copolymers and their biomedical and electronic applications[J]. Polym J, 2025, 57(3): 233-247.

[42] LOPALCO A, IACOBAZZI RM, LOPEDOTA AA, *et al*. Recent advances in nanodrug delivery systems production, efficacy, safety, and toxicity[J]. Methods Mol Biol, 2025, 2834: 303-332.

（编辑：刘玲玲）

