综述

吉西他滨药物递送系统在胰腺癌中的应用进展

陈金敏[1]，黄 金[1,2]，朱春媚[1]，吴浩翔[1]*

（1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，上海 201203；2. 中国药科大学药学院，江苏南京 210098）

摘要：胰腺癌是实体瘤中预后较差的肿瘤，手术切除后的总体生存率较低。吉西他滨单药及其联合治疗是治疗胰腺癌的一线方案，但该药在体内易产生耐药性，从而严重影响预后。为了解决胰腺癌治疗中吉西他滨的耐药性问题，研究人员在脂质体、纳米粒和胶束等新型递送系统方面进行了诸多探索与研究。该文介绍了吉西他滨耐药性产生的原因，综述了吉西他滨纳米递送系统在治疗胰腺癌中的应用，以期为吉西他滨递送系统的开发提供参考。

关键词：吉西他滨；胰腺癌；药物递送系统；脂质体；纳米粒；胶束

中图分类号：R979.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)05-0711-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.009

Application Progress of Gemcitabine Delivery Systems in Pancreatic Cancer

CHEN Jinmin[1], HUANG Jin[1,2], ZHU Chunmei[1], WU Haoxiang[1]*

(*1. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210098*)

ABSTRACT: Pancreatic cancer is one of the solid tumors with the worst prognosis. The overall survival rate after surgical resection of pancreatic cancer is quite low. Gemcitabine monotherapy and its combination therapy are the preferred treatment for pancreatic cancer. But it is easy for gemcitabine to generate drug resistance *in vivo*, which seriously affects the prognosis. In order to solve the drug resistance problem of gemcitabine, researchers have conducted many explorations and studies on new delivery systems such as liposomes, nanoparticles, and micelles. In this paper, the mechanism of gemcitabine resistance is introduced, and the application of gemcitabine nano-delivery systems in treating pancreatic cancer is reviewed to provide a reference for the gemcitabine delivery system development.

Key Words: gemcitabine; pancreatic cancer; drug delivery system; liposome; nanoparticle; micelle

胰腺癌（pancreatic cancer，PC）是一种常见的消化系统恶性肿瘤。GLOBOCAN 数据库 2020 年统计结果显示，PC 是致死人数排名第 7 位的恶性肿瘤，其致死人数占恶性肿瘤总死亡人数的 4.7%[1]。胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC）是 PC 中较常见的类型，尽管诊断与治疗技术不断发展，其 5 年生存率仍低于 9%[2]。PC 的早期发病症状不明显，80%～90%的患者在确诊时已经是晚期，此时已无法进行手术切除，从而错过唯一能根除 PC 的方法[3]。因此，全身化疗（包括新辅助治疗）或将成为主要的治疗方案，对提高患者的生活质量、延长生存时间具有重要意义。

PC 常用的新辅助治疗方案有奥沙利铂、伊立替康、亚叶酸钙和氟尿嘧啶四药联合治疗（FOLFIRINOX）、吉西他滨（gemcitabine，**1**）和白蛋白结合（nanoparticle albumin-bound，Nab）-紫杉醇联合治疗、**1** 和替吉奥联合治疗、以 **1** 为基础的放疗和化疗等[4]。研究[5]结果显示，改良 FOLFIRNOX 方案的疗效优于 **1**，但因表现出血小

收稿日期：2022-07-26

作者简介：陈金敏(2000—)，女，硕士研究生，专业方向：新型药物制剂。

通信作者：吴浩翔(1978—)，男，研究员，硕士生导师，从事药剂学研究。

E-mail：austin163@163.com

板减少、中性粒细胞减少、腹泻和脱发等不良反应，且对患者体能有一定要求，限制了广泛应用。**1** 单药及联合治疗仍然是治疗 PC 的一线方案，现在也有很多以 **1** 为基础的临床试验（表 1）正在进行中。

目前，**1** 在国内上市的剂型为注射用盐酸 **1**，由于半衰期短和生物利用度低，往往需要长时间、高剂量给药才能到达治疗效果，有效性和安全性有待提高。尽管 PC 细胞对 **1** 敏感，但大多数患者在治疗数周内会出现耐药性，导致生存率不理想。复杂的肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）使 PDAC 治疗复杂化的同时也提供了许多靶点。近年来，为了解决 **1** 的耐药性问题，研究人员对脂质体、纳米粒（NP）和胶束等递送系统进行了诸多探索与研究（表 2）。本研究将以耐药机制为切入点，对常见的 **1** 递送系统进行综述。

1　耐药性的产生机制

PC 细胞周围的增生结缔组织约占肿瘤总体积的 90%，组成增生结缔组织的间质细胞和细胞外基质（extracellular matrix，ECM）等形成的物理屏障会影响 **1** 的渗透和疗效[13]。各种细胞成分与肿瘤细胞之间的作用也会影响 **1** 的药效。TME 是药物治疗和免疫检查点抑制剂耐药的主要位点，研究 TME 中细胞间的相互作用机制有助于发现潜在靶点、改善 **1** 的耐药性[14]。以下将从分子及细胞层

表 1　基于 1 的临床试验

Tab.1　**1**-based Clinical Trials

NCT识别号	研究内容	临床试验阶段	药物
NCT01272791	**1** 联合或不联合巴维昔单抗治疗先前未经治疗的Ⅳ期 PC 患者	Ⅱ	**1**、巴维昔单抗
NCT03316599	**1**、Nab- 紫杉醇和非拉妥组单抗（AV-299）治疗晚期 PC 患者	Ⅰ	**1**、Nab-紫杉醇、AV-299
NCT02358161	LDE225[1)] 联合 **1** 和 Nab- 紫杉醇治疗 PC	Ⅰ&Ⅱ	**1**、Nab-紫杉醇、LDE225
NCT00810719	**1** 和厄洛替尼治疗转移性或复发性 PC	Ⅱ	**1**、厄洛替尼
NCT01663272	卡博替尼（XL184）和 **1** 治疗晚期 PC	Ⅰ	**1**、XL184
NCT01130142	IPI-926[2)] 联合 **1** 治疗转移性 PC	Ⅰ&Ⅱ	**1**、IPI-926
NCT00789633	马赛替尼联合 **1** 治疗晚期或转移性 PC	Ⅲ	**1**、马赛替尼
NCT01385956	帕瑞肽（SOM 230）[3)] 和 **1** 治疗晚期 PC	Ⅰ	**1**、SOM 230
NCT00898287	P276-00[4)] 联合 **1** 治疗晚期 PC 的安全性和有效性	Ⅰ&Ⅱ	**1**、P276-00
NCT02043288	NC-6004[5)] 联合 **1** 治疗 PC	Ⅲ	**1**、NC-6004

注：[1)]LDE225 为一种 smoothened 抑制剂，具有抗肿瘤活性；[2)]IPI-926 为 Hedgehog 通路中关键的跨膜信号蛋白；[3)]SOM 230 为一种长效的环己肽生长激素抑制素类似物；[4)]P276-00 为一种有效的周期蛋白依赖性激酶抑制剂；[5)]NC-6004 为一种新型的载顺铂胶束制剂，能避免高浓度顺铂引起的肾毒性和神经毒性。

表 2　不同类型的 1 递送系统在 PC 靶向治疗中的应用

Tab.2　Application of Different **1** Delivery Systems in Targeting Treatment of PC

药物	药物递送系统	主要辅料[1)]	靶点	目的/作用机制	参考文献
1 和顺铂	脂质体	*n*（DPPC）：*n*（HSPC）：*n*（胆固醇）：*n*（DSPE-PEG 2000）=50：25：10：3	—	热触发与细胞膜的相互作用而释放药物	[6]
1 和姜黄素	脂质体	*n*（DOPE）：*n*（胆固醇）：*n*（DSPE-MPEG）=6：4：0.3	酸性TME	姜黄素抑制 PDAC 细胞的外排转运体［如多药耐药蛋白（MRP）转运体］	[7]
1 和奥拉帕尼	自组装纳米粒	两亲性肽	表皮生长因子受体（EGFR）	靶向 PC 细胞表面过表达的 EGFR	[8]
1	白蛋白纳米粒	HSA	—	**1** 与 HSA 通过可被组织蛋白酶 B 裂解的多肽 GFLG[2)] 偶联	[9]
1	固体脂质纳米粒	单硬脂酸甘油酯、Tween-80、泊洛沙姆 188	—	增强对 PPCL-46 细胞和 MiaPaCa-2 细胞的细胞毒性	[10]
硬脂酰基吉西他滨	聚合物胶束	PEG2000- 脲键 -C18、硬脂酰甘露糖	C型凝集素受体（CLRs）/TAMs	甘露醇靶向 TAMs 表面过度表达的 CLR	[11]
1	碳纳米管	SWCNTs	—	SWCNTs 增强药物的递送	[12]

注：[1)]DPPC 为二棕榈酰磷脂酰胆碱；HSPC 为氢化大豆磷脂；DSPE 为二硬脂酰磷脂酰乙醇胺；PEG 2000 为聚乙二醇 2000；DOPE 为二油酰磷脂酰乙醇胺；MPEG 为聚乙二醇单甲醚；HSA 为人血清白蛋白；SWCNTs 为单壁碳纳米管；[2)]GFLG 为甘氨酸 - 苯丙氨酸 - 亮氨酸 - 甘氨酸（Gly-Phe-Leu-Gly）四肽化合物。

面介绍 **1** 的耐药机制。

1.1 1 的体内代谢机制

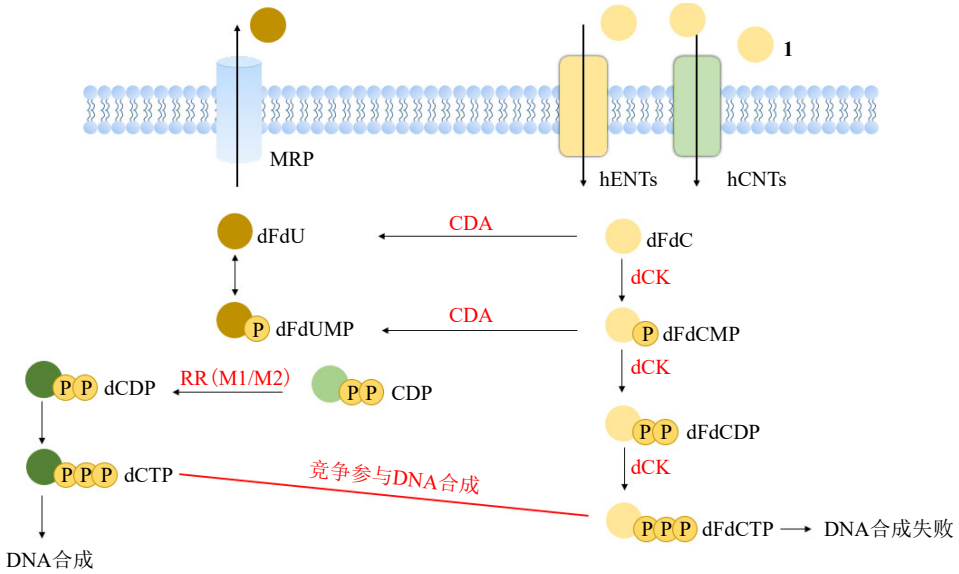
1(2',2'-difluorodeoxycytidine，dFdC）是一种脱氧胞嘧啶核苷类似物，通过终止 DNA 链的合成，在 G1/S 期阻止细胞周期进程来抑制肿瘤细胞增殖。**1** 进入肿瘤细胞后，需经过胞内磷酸化以发挥作用，其代谢过程如图 1 所示。细胞通过核苷转运体（nucleoside transporter，NTs）摄取 **1**，NTs 可分为人浓缩型核苷转运体（human concentrative nucleoside transporter，hCNTs）和人平衡型核苷转运体（human equilibrative nucleoside transporter，hENTs）2 大类[15]。已有相关研究证明，hCNT1 的降解和 hENT1 的缺乏可能是导致 **1** 耐药的原因之一[15—16]。此外，**1** 代谢不稳定，容易在胞苷脱氨酶（cytidine deaminases，CDA）诱导下失活，影响疗效。

1.2 TME 中的 ECM

PDAC 的治疗难点可归因于其为实体瘤，通透性差的肿瘤血管内皮细胞、较高的组织间隙液压（interstitial fluid pressure，IFP）以及致密的 ECM 等共同构成了肿瘤组织的生物屏障[17]，影响了药物的渗透，使其难以发挥治疗作用。

ECM 中的胶原蛋白、透明质酸（HA）和层粘连蛋白等共同构建了物理屏障和缺氧、酸性环境，使肿瘤耐药[13]。ECM 中的Ⅰ型胶原蛋白不仅可通过 $\alpha_1\beta_1$ 整合素促进细胞之间的黏附、增殖和扩散，还可通过盘状结构域受体 2（DDR2）刺激细胞核，上调细胞核因子 snail 的表达[18]。Snail 可通过抑制 E- 钙黏素使 PC 细胞具有侵袭性[19]，干预 snail 可能成为 PC 诊治的新策略。

此外，善于捕获水分子的 HA 会增加 IFP，导致血管收缩，阻碍化疗药物的递送[20]。供血血管的减少影响了血液对 PC 组织的灌注，造成了缺氧的 TME。CD44 是一种复杂的跨膜黏附糖蛋白，在肿瘤细胞中过表达。HA 可与 CD44 蛋白 N 端结合，通过酪氨酸激酶受体诱导的信号通路介导化疗抵抗，下调 CD44 蛋白表达，从而减弱对 **1** 的耐药作用[21]。所以，利用 HA 靶向 CD44 可能是可行的 **1**



注：dFdU—2'- 脱氧 -2',2'- 二氟尿嘧啶核苷；dFdUMP—一磷酸脱氧尿嘧啶核苷；dFdCMP—一磷酸脱氧胞嘧啶核苷；dFdCDP—二磷酸脱氧胞嘧啶核苷；dFdCTP—三磷酸脱氧胞嘧啶核苷；CDP—二磷酸胞嘧啶；dCDP—二磷酸脱氧胞嘧啶；dCTP—三磷酸脱氧胞嘧啶；dCK—脱氧胞苷激酶；RR—核糖核酸还原酶。

图 1 PC 细胞内 1 的代谢过程

Fig.1 Metabolism Process of **1** in PC Cells

增敏策略。

1.3 TME 中细胞的作用

TME 中的细胞主要分为间质细胞和免疫细胞。间质细胞包括胰腺星状细胞（pancreatic stellate cells，PSCs）和肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts，CAFs）等。炎症细胞和免疫细胞在 PC 的侵袭性中发挥关键作用，主要包括 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 等 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）、B 淋巴细胞以及髓源性抑制细胞（myeloid derived suppressor cells，MDSCs）等 [14]。

PSCs 不仅参与构建 TME 中的物理屏障，还能与 TME 中的肿瘤细胞直接接触，或者通过旁分泌细胞因子途径影响 **1** 的递送 [13]。PSCs 可在转化生长因子、血小板衍生生长因子、肿瘤坏死因子和白细胞介素的作用下活化，活化的 PSCs 可促进分泌Ⅰ型胶原蛋白、基质金属蛋白酶（MMP）和金属蛋白酶组织抑制剂等。这些物质在 PDAC 中的促结缔组织增生反应和 ECM 重塑中发挥重要作用 [22]。

CAFs 会引起 PC 结缔组织增生和纤维化，导致微血管减少，促使耐药性的发生。HESSMANN 等 [23] 报道 **1** 聚集在肿瘤基质有活性的 CAFs 和 PSCs 中时，难以被肿瘤细胞摄取。若采用药物清除 CAFs 后，可增强 **1** 在肿瘤细胞内的蓄积。该研究表明，靶向清除 CAFs 可能是提高肿瘤部位药物浓度的一种策略。

TAMs 是 TME 中较丰富的浸润性免疫细胞，其含量与预后不良密切相关。M1 型巨噬细胞能发挥抗肿瘤活性，而 M2 型巨噬细胞能促进肿瘤细胞增殖、侵袭和化疗耐药等 [14,24]。有研究 [25] 报道 M2 型巨噬细胞可通过蛋白酪氨酸激酶 2/ 信息转导因子和转录激活因子 3（JAK2/STAT3）信号通路来促进人胰腺癌细胞（SW1990 细胞）的侵袭与迁移。该通路或许能成为 PC 的新治疗靶点。

MDSCs 有单核细胞骨髓源性抑制细胞（M-MDSCs）和粒细胞骨髓源性抑制细胞（G-MDScs）2 种常见的亚型，前者能同时抑制抗原特异性和非特异性 T 细胞反应，后者则产生活性氧（reactive oxygen species，ROS）、抑制 T 细胞反应 [26]。MDSCs 通过还原型辅酶Ⅱ（NADPH）的氧化酶亚型分泌 ROS，对大多数细胞有毒性，可消灭 TME 中的 $CD4^+$ T 和 $CD8^+$ T 细胞，使肿瘤部位免疫反应减弱 [27]。因此，抑制 ROS 的产生可能可以增强肿瘤免疫疗法的效果。

2　1 递送系统在 PC 治疗中的应用

1 易被 CDA 迅速代谢失活，且其膜渗透性较差。为了维持有效血药浓度，通常采用大剂量（约 1 000 mg/m^2）持续静脉给药，但可能会使患者产生呼吸困难、中性粒细胞减少、恶心和肾衰竭等不良反应 [28]。为了保证 **1** 的疗效，可以采用纳米药物递送系统（图 2）延长其半衰期，以避免剂量限制性毒性，提高临床疗效。目前，已有研究尝试采用脂质体、聚合物纳米粒和聚合物胶束等有效递送 **1** 至 PC 细胞。

2.1 脂质体

脂质体是由磷脂和胆固醇组成的脂质双分子层封闭囊泡，能保护药物不被降解，延长药物在体内的循环时间，并且功能化脂质体能达到靶向

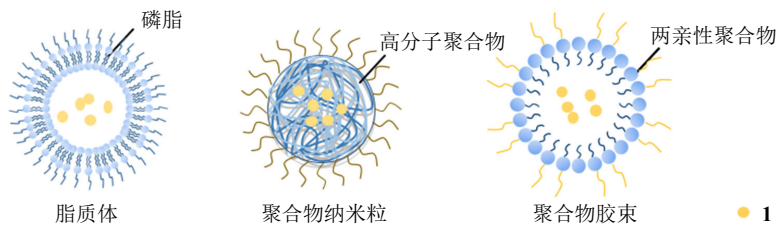


图 2　常用的 1 递送系统

Fig.2　Commonly Used **1** Delivery Systems

给药的目的[29]。其次，高渗透与强滞留（enhanced permeability and retention，EPR）效应使得脂质体在肿瘤部位的渗透性和滞留量比原药高。此外，与抗纤维化药物联用可增加间质透过性。

受胰腺造影剂跨血 - 胰腺屏障能力的启发，有研究[30]制备了丙二胺衍生物并报道其有良好的胰腺靶向性。LI 等[31]选择 *N*,*N*- 二甲基 -1,3- 丙二胺作为靶向配体与 DSPE-PEG-*N*- 羟基琥珀酰亚胺（NHS）偶联得到 DSPE-PEG-2N，并采用薄膜蒸发法制备具有胰腺靶向性的 GemC16（**2**，化学结构如图 3 所示）脂质体（2N-LPs），包封率达 97.3%。小鼠体内组织分布研究结果证明了该丙二胺衍生物对胰腺的靶向性。使用可表达荧光素酶的小鼠胰腺癌细胞系（Panc02-Luc 细胞）对肿瘤生长情况进行监测，结果表明 2N-Lps 的抗肿瘤效果明显优于游离的 **2**。该研究提示利用丙二胺衍生物修饰药物递送系统可成为靶向胰腺的一种潜在策略。

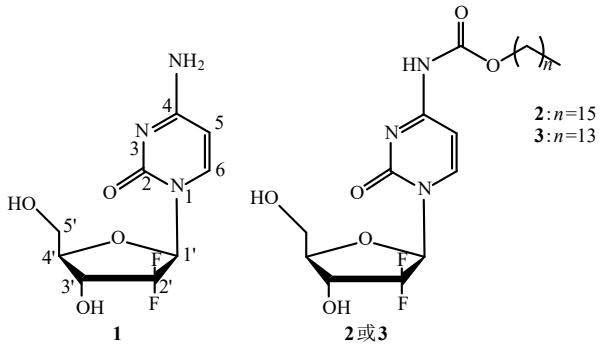


图 3 化学结构

Fig.3 Chemical Structures

针对致密的间质，JI 等[32]构建了 β- 环糊精（β-CD）修饰的 MMP2 响应性 **1**- 吡非尼酮（pirfenidone，PFD）脂质体（LRC-GEM-PFD）。利用可被 MMP2 切割的多肽 GPLGIAGO（以下简写为 pep）将疏水部分修饰抗纤维化药物 PFD 的 β-CD 连接至脂质体表面，并在脂质体表面修饰具有肿瘤细胞靶向性的 RGD 肽（甘氨酰 - 精氨酰 - 甘氨酰 - 天冬胺酰 - 脯氨酸）。当 LRC-GEM-PFD 到达肿瘤部位时，pep 被 MMP2 切割使 β-CD 停留在细胞外基质中，释放 PFD，下调 PSCs 中的Ⅰ型胶原蛋白和转化生长因子 -β（TGF-β）的表达，抑制纤维化，而包裹 **1** 的脂质体则通过 RGD 肽靶向肿瘤细胞，发挥作用。在体外模拟肿瘤部灌注率试验中，LRC-PFD 组的穿透深度［(967.8±56.3) μm］是空白 PFD 组［(337.8±32.3) μm］的 3 倍，证明该脂质体减少了肿瘤部位的纤维化并增加了小分子化疗药的灌注量。与单独使用 **1** 相比，使用 LRC-Gem-PFD 治疗的小鼠体质量无明显下降、不良反应减弱。体内外试验结果表明，用脂质体共载抗纤维化药物和 **1** 可增加药物的渗透性和化疗效果。

2.2 纳米粒（NP）

NP 递送系统本身或修饰后可具有靶向性，甚至可突破血脑屏障等特殊生物屏障，且部分 NP 能保护药物在血浆中不被酶降解，延长药物的体内半衰期。其中，聚合物纳米粒、固体脂质纳米粒（SLN）、介孔二氧化硅纳米粒子（MSNs）等可生物降解的 NP 在研究中表现出较好的靶向性和高载药量。

白蛋白因无毒、易获得、在体内循环周期长、能自我更新等优点而被广泛应用于临床。YU 等[33]首先将肉豆蔻酰基与 **1** 的 4- 氨基偶联得 Gem-C14（**3**，化学结构如图 3 所示），然后使用 Nab 技术制备 **1** 白蛋白纳米粒（Gem-HSA-NPs）。所得制品粒径为 (150±27) nm，包封率为 (82.99±3.5)%，载药率为 (10.42±3.5)%。体内药效研究表明，相较于游离 **1** 和 **3**，Gem-HSA-NPs 能显著减缓肿瘤的生长速度，但体外对人原位胰腺腺癌细胞（BxPC-3 细胞）的毒性并无显著差异。这可能与体外没有 EPR 效应以及该 NP 具有缓释特性有关。该课题组通过后续试验[34]证明，Gem-HSA-NPs 能克服 hENT1 低表达诱导的 **1** 耐药，具有潜在的临床应用价值。

化学药物与多不饱和脂肪酸连接可在水介质中自组装成 NP，且不依赖外源性辅料。WU 等[35]通过酰胺键将 **1** 与亚油酸（linoleic acid，LA）偶联形成前药 LA-Gem。将 DSPE-PEG 2000 与多肽 PTP 连接，合成得到的脂质 DSPE-PEG 2000-PTP 能通过 PTP 与 PC 细胞表面的网蛋白 -1（plectin-1）特异

性结合，实现靶向作用。在二甲基亚砜中将 LA-Gem 与上述脂质混合，使用注入法制备靶向自组装 **1** 前药纳米粒（tSNP）；同时构建了人源肿瘤异种移植（patient-derived tumor xenograft，PDAC-PDX）荷瘤小鼠模型进行体内抗肿瘤效果评价。结果显示，tSNP 治疗效果优于非靶向纳米粒（nSNP）。经 tSNP 治疗的小鼠的肿瘤质量［(18.5±6.7) mg］显著低于 nSNP 和游离 **1** 治疗组［分别为 (64.9±19.7) 和 (142.6±46.1) mg］。且游离 **1** 会引起肝损伤，而用 tSNP 治疗的小鼠肝脏形态完好，与经生理盐水处理小鼠的肝脏相似。该研究说明 tSNP 低毒、高效，在 PC 的治疗中有临床应用前景。

MSNs 具有孔径可调、生物相容性好、比表面积大、易功能化等特点，是一种有发展前景的药物载体。研究 [36] 表明，转铁蛋白（transferrin，Tf）修饰的聚乳酸 NP 可增强 PC 细胞对药物的摄取。聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物（PLGA）和壳聚糖（chitosan，Ch）因在较低 pH 值下具有良好的降解性而被广泛用于恶性肿瘤的治疗。SAINI 等 [37] 构建了 2 种 Tf 共轭聚合物包载 **1** 的 MSNs，分别为 PLGA 包裹的 Tf-PLGA-NH_2-MSN 和 Ch 包裹的 Tf-Ch-NH_2-MSN。利用人胰腺癌细胞（MIA PaCa-2 细胞）进行 **1** NP 的细胞毒性研究。结果显示，与游离 **1** 相比，2 种载药 NP 的细胞毒性更强，可能是因为载药 NP 能更好地被 PC 细胞摄取。

2.3　聚合物胶束

聚合物胶束利用两亲性共聚物在水中能自组装的性质，实现了对药物的增溶和包裹，从而提高了载药量。包裹着药物的聚合物疏水段组成胶束的疏水核芯，而亲水段则在胶束外形成亲水性外壳。亲水性外壳保证了胶束的空间稳定性，并大幅减少了网状内皮系统（RES）的非特异性吸收，延长了体内循环时间 [38]。

康可歆等 [39] 使用普朗尼克 P123、生育酚琥珀酸酯（tocopherol succinate，TOS）和 1-(3- 二甲氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺（EDC）装载 **1**，构建了载药胶束 P/TOS-Gem。其临界胶束浓度为 27 μg/mL，载药量为 (27.43±3.22) %。考察了制品在不同 pH 值下的药物释放行为，结果显示在模拟血液环境（pH 7.4）中该载药胶束释放缓慢，而在模拟肿瘤环境（pH 5.0）中药物释放速度加快，说明该胶束系统具有良好的控释效果。采用 MTT 法验证 P/TOS-Gem 对人胰腺癌细胞（Panc-1 细胞）的毒性，结果显示胶束的 IC_{50}(0.5 μg/mL) 明显小于游离 **1** (2.12 μg/mL)。另外，体内抗肿瘤研究结果也表明 P/TOS-Gem 能抑制肿瘤体积的增长。

基于肿瘤部位高浓度的谷胱甘肽，CHEN 等 [40] 设计了一种含 **1** 的还原敏感性聚合物胶束。由聚乙二醇二甲基丙烯酸酯（PEGMA）、7-(2- 甲基丙烯酰氧基)-4- 甲基香豆素（CMA）和 2-(2- 羟乙基）二硫基丙烯酸乙酯（HSEA）一步自组装形成具有长循环、光交联性和还原敏感性的胶束。体外还原环境中的释药研究结果表明，**1** 在 24 h 内累积释放率接近 70%，96 h 累积释放率可达 90%以上，说明该胶束在被肿瘤细胞内化后能在还原环境中持续释药。该试验应用光交联的方法，不需交联剂，无副产物产生，并增加了胶束的稳定性。

3　总结与展望

自 1997 年 BURRIS 等 [41] 报道以来，**1** 一直是治疗局部晚期和转移性 PDAC 的标准药物，但游离 **1** 进入体内后会被 CDA 迅速降解，而大剂量用药会导致较严重的不良反应。PC 复杂的 TME 所形成的物理屏障使 **1** 很难到达并渗透进病变部位，**1** 的耐药性问题很大程度上抑制了其在 PC 治疗中的应用。若能实现 **1** 的靶向递送给药，治疗效果将显著提高，或将改变现有的 PDAC 治疗格局。

然而，现在仍没有 **1** 纳米递送系统产品上市。可能的原因如下。(1) 稳定性不足，药物递送系统保存条件要求高。(2) 递送系统在体内的具体作用机制不明确。大多数研究使用小鼠模型，而小鼠的 PC 肿瘤与人 PC 肿瘤相差大。(3) TME 中的靶点多，但实际应用中仅少数能发挥作用。(4) 纳米递送系统的复杂设计和生产放大可能会阻碍其临床转化。因此，**1** 纳米递送系统至今缺少实质性进展。

在今后的研究中，应注重 **1** 递送系统的稳定性研究，使其具有产业化价值；利用 TME 中靶点多

的特性，可设计药物递送系统实现多靶点的治疗，增加肿瘤部位 **1** 的累积量。此外，在药效评价方面，PC细胞与TME之间的相互作用难以实现真正模拟，还需建立与人 PC 更相似的肿瘤模型进行研究。期待未来能从根本上改善游离 **1** 用药方案带来的不足，并有可行的 **1** 纳米递送系统进入临床研究，获准上市。

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] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, **70**(1): 7-30.

[3] RAWLA P, SUNKARA T, GADUPUTI V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors [J]. *World J Oncol*, 2019, **10**(1): 10-27.

[4] 赵玉沛, 张太平, 吴文铭, 等. 中国胰腺癌新辅助治疗指南(2020版)[J]. 协和医学杂志, 2020, **11**(5): 547-558.

[5] CONROY T, HAMMEL P, HEBBAR M, *et al*. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, **379**(25): 2395-2406.

[6] EMAMZADEH M, EMAMZADEH M, PASPARAKIS G. Dual controlled delivery of gemcitabine and cisplatin using polymer-modified thermosensitive liposomes for pancreatic cancer [J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2019, **2**(3): 1298-1309.

[7] XU H T, LI Y, PAXTON J W, *et al*. Co-delivery using pH-sensitive liposomes to pancreatic cancer cells: the effects of curcumin on cellular concentration and pharmacokinetics of gemcitabine [J]. *Pharm Res*, 2021, **38**(7): 1209-1219.

[8] DU C, QI Y Q, ZHANG Y L, *et al*. Epidermal growth factor receptor-targeting peptide nanoparticles simultaneously deliver gemcitabine and olaparib to treat pancreatic cancer with breast cancer 2 (BRCA2) mutation [J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(11): 10785-10796.

[9] HAN H J, WANG J H, CHEN T T, *et al*. Enzyme-sensitive gemcitabine conjugated albumin nanoparticles as a versatile theranostic nanoplatform for pancreatic cancer treatment [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017, **507**: 217-224.

[10] AFFRAM K O, SMITH T, OFORI E, *et al*. Cytotoxic effects of gemcitabine-loaded solid lipid nanoparticles in pancreatic cancer cells [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, **55**: 101374.

[11] ALZHRANI R F, XU H Y, VALDES S A, *et al*. Effect of surface mannosylation on the cytotoxicity and cellular uptake of stearoyl gemcitabine-incorporated, acid-sensitive micelles [J]. *Colloid Interface Sci Commun*, 2021, **43**: 100441.

[12] RAZZAZAN A, ATYABI F, KAZEMI B, *et al*. *In vivo* drug delivery of gemcitabine with PEGylated single-walled carbon nanotubes [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, **62**: 614-625.

[13] 顾宗廷, 李宗泽, 王成锋. 胰腺癌细胞外吉西他滨耐药机制的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2021, **29**(8): 421-434.

[14] 宋浩森, 季　敏, 乔兵兵. 胰腺癌免疫微环境与免疫治疗研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2022, **34**(2): 121-128.

[15] RAUCHWERGER D R, FIRBY P S, HEDLEY D W, *et al*. Equilibrative-sensitive nucleoside transporter and its role in gemcitabine sensitivity [J]. *Cancer Res*, 2000, **60**(21): 6075-6079.

[16] BHUTIA Y D, HUNG S W, PATEL B, *et al*. CNT1 expression influences proliferation and chemosensitivity in drug-resistant pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2011, **71**(5): 1825-1835.

[17] JAIN M, VENKATRAMAN G, BATRA S K. Optimization of radioimmunotherapy of solid tumors: biological impediments and their modulation [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, **13**(5): 1374-1382.

[18] VEENSTRA V L, GARCIA-GARIJO A, VAN LAARHOVEN H W, *et al*. Extracellular influences: molecular subclasses and the microenvironment in pancreatic cancer [J]. *Cancers* (Basel), 2018, **10**(2): 34.

[19] 殷　涛, 王春友, 刘　涛, 等. 胰腺癌组织中Snail与E-钙黏素蛋白的表达及临床意义[J]. 中华医学杂志, 2006, **86**(40): 2821-2825.

[20] DOUGAN S K. The pancreatic cancer microenvironment [J]. *Cancer J*, 2017, **23**(6): 321-325.

[21] ZHAO S J, CHEN C, CHANG K, *et al*. CD44 expression level and isoform contributes to pancreatic cancer cell plasticity, invasiveness, and response to therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, **22**(22): 5592-5604.

[22] POTHULA S P, XU Z H, GOLDSTEIN D, *et al*. Key role

of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, **381**(1): 194-200.

[23] HESSMANN E, PATZAK M S, KLEIN L, *et al*. Fibroblast drug scavenging increases intratumoural gemcitabine accumulation in murine pancreas cancer [J]. *Gut*, 2018, **67**(3): 497-507.

[24] IRELAND L, SANTOS A, AHMED M S, *et al*. Chemoresistance in pancreatic cancer is driven by stroma-derived insulin-like growth factors [J]. *Cancer Res*, 2016, **76**(23): 6851-6863.

[25] 卢天有, 谭浪平. 选择性激活巨噬细胞通过JAK2/STAT3途径促进胰腺癌SW1990细胞侵袭迁移[J]. 华夏医学, 2016, **29**(3): 30-35.

[26] DYSTHE M, PARIHAR R. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, **1224**: 117-140.

[27] 戴鑫杰, 胡　军, 刘　丽. MDSCs在胰腺癌肿瘤微环境中作用的研究进展[J]. 巴楚医学, 2022, **5**(1): 120-124.

[28] MOYSAN E, BASTIAT G, BENOIT J P. Gemcitabine versus modified gemcitabine: a review of several promising chemical modifications [J]. *Mol Pharm*, 2013, **10**(2): 430-444.

[29] OLUSANYA T O B, HAJ AHMAD R R, IBEGBU D M, *et al*. Liposomal drug delivery systems and anticancer drugs [J]. *Molecules*, 2018, **23**(4): 907.

[30] LI J B, ZHANG J J, FU Y, *et al*. Dual pancreas- and lung-targeting therapy for local and systemic complications of acute pancreatitis mediated by a phenolic propanediamine moiety [J]. *J Control Release*, 2015, **212**: 19-29.

[31] LI P W, LUO S, XIAO L Y, *et al*. A novel gemcitabine derivative-loaded liposome with great pancreas-targeting ability [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, **40**(11): 1448-1456.

[32] JI T J, LI S P, ZHANG Y L, *et al*. An MMP-2 responsive liposome integrating antifibrosis and chemotherapeutic drugs for enhanced drug perfusion and efficacy in pancreatic cancer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(5): 3438-3445.

[33] YU X Z, DI Y, XIE C, *et al*. An *in vitro* and *in vivo* study of gemcitabine-loaded albumin nanoparticles in a pancreatic cancer cell line [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, **10**: 6825-6834.

[34] GUO Z Y, WANG F, DI Y, *et al*. Antitumor effect of gemcitabine-loaded albumin nanoparticle on gemcitabine-resistant pancreatic cancer induced by low hENT1 expression [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, **13**: 4869-4880.

[35] WU L M, ZHANG F, CHEN X N, *et al*. Self-assembled gemcitabine prodrug nanoparticles show enhanced efficacy against patient-derived pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(3): 3327-3340.

[36] FRASCO M F, ALMEIDA G M, SANTOS-SILVA F, *et al*. Transferrin surface-modified PLGA nanoparticles-mediated delivery of a proteasome inhibitor to human pancreatic cancer cells [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, **103**(4): 1476-1484.

[37] SAINI K, BANDYOPADHYAYA R. Transferrin-conjugated polymer-coated mesoporous silica nanoparticles loaded with gemcitabine for killing pancreatic cancer cells [J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2020, **3**(1): 229-240.

[38] TANG Q, YU B, GAO L L, *et al*. Stimuli responsive nanoparticles for controlled anti-cancer drug release [J]. *Curr Med Chem*, 2018, **25**(16): 1837-1866.

[39] 康可歆, 李昱骥. 载药胶束改善吉西他滨对胰腺癌的治疗效果[J]. 中国医科大学学报, 2017, **46**(3): 281-283.

[40] CHEN X H, TENG W Z, JIN Q, *et al*. One-step preparation of reduction-responsive cross-linked gemcitabine prodrug micelles for intracellular drug delivery [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, **181**: 94-101.

[41] BURRIS H A 3rd, MOORE M J, ANDERSEN J, *et al*. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 1997, **15**(6): 2403-2413.