紫杉醇与天然产物共递送系统抗肿瘤应用的研究进展

张义宏，谢　燕*
（上海中医药大学公共健康学院，上海 201203）

摘要：许多天然产物被证实能增强紫杉醇的抗肿瘤活性并降低其不良反应。然而，紫杉醇与天然产物的共递送仍是药剂学领域的重大挑战。近年来，通过药物自组装、药物载体、新型制剂形式等策略，已实现将天然产物与紫杉醇同时递送至肿瘤部位。这些策略能实现天然产物和紫杉醇协同作用，从而提高紫杉醇的抗肿瘤活性并克服耐药性。文章对相关文献进行了系统梳理，重点围绕共递送系统的设计思路、释药特征、作用效果阐述该领域的研究进展，以期为共递送紫杉醇与天然产物的抗肿瘤治疗提供研究思路与参考。

关键词：紫杉醇；天然产物；自组装；纳米载体；仿生纳米载体；研究进展
中图分类号：R979.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)10-1252-09
引用：张义宏，谢　燕．紫杉醇与天然产物共递送系统抗肿瘤应用的研究进展［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(10)：1252-1260．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.002

Research Progress of Co-delivery Systems Containing Paclitaxel and Traditional Chinese Medicine Components for Antitumor Applications

ZHANG Yihong, XIE Yan*
(*School of Public Health, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Various nature products have been verified to enhance the antitumor efficacy of paclitaxel and mitigate its toxic and adverse reactions. However, the co-delivery of paclitaxel and natural products remains a significant challenge in the pharmaceutical field. In recent years, strategies such as drug self-assembly, drug carriers, and new formulation forms have been employed to concurrently deliver natural products and paclitaxel to tumor sites, aiming to exert their synergistic effects, thereby elevating antitumor activity of paclitaxel and circumventing drug resistance. This article systematically reviews relevant literature, focusing on the design strategies, release characteristics, and therapeutic effects of co-delivery systems, with the aim of providing insights and references for antitumor research combining paclitaxel and natural products.

Key Words: paclitaxel; natural product; self-assembly; nanocarrier; biomimetic nanocarrier; research progress

紫杉醇（paclitaxel，**1**）是从红豆杉属植物中提取分离的二萜生物碱类化合物，具有很强的抗肿瘤活性，是临床一线抗肿瘤化疗药。**1** 主要通过干扰微管的聚合与解聚、阻断肿瘤细胞的有丝分裂、抑制肿瘤细胞增殖，并通过影响多种信号转导途径、诱导肿瘤细胞凋亡，从而发挥抗肿瘤作用[1—2]。然而，长期使用 **1** 会使机体产生耐药性，其机制与肿瘤细胞内 ATP 结合盒转运蛋白（ATP-binding cassette transporter，ABC 转运蛋白）过表达、细胞凋亡调控机制改变、微 RNA（microRNA，miRNAs）和长非编码 RNAs（long non-coding RNA，lncRNAs）表达量改变、肿瘤干细胞发展、细胞周期调控异常，以及肿瘤细胞代谢重编程等有关[3—4]；另外，**1** 带来的神经毒性、过敏反应、骨髓抑制等毒性也会严重影响患者的身心健康[5]。因此，迫切需要采取措施克服

收稿日期：2025-07-21
基金项目：上海市自然科学基金项目（23ZR1463700）
作者简介：张义宏，硕士研究生，专业方向：中药制剂新技术的研究与应用。
通信作者：谢　燕，研究员，博士生导师，从事中药制剂新技术的研究与应用。

1 导致的耐药性和不良反应，以保证 **1** 的抗肿瘤疗效。

研究[6—7]显示，许多从传统中药中提取、分离的天然产物，如：新藤黄酸、熊果酸、百里醌与和厚朴酚等，能逆转化疗的耐药性。将这些天然产物与 **1** 联合使用，有望克服 **1** 引起的耐药性和不良反应等问题。为保障联合用药策略的成功，需将具有协同作用的 2 种药物有效递送至靶组织及细胞。迄今，已有 3 种共递送天然产物与 **1** 的策略被报道（图 1）：2 种游离药物或前药分子自组装形成微粒共递送体系[8]；利用合成或仿生载体材料包封 2 种及以上药物实现共同给药[9]；使用新型制剂形式，如吸入粉雾剂、微针贴片[10—11]，负载多种药物实现协同治疗。

本文归纳总结了 **1** 与天然产物的共递送研究，以期为充分发挥天然产物与 **1** 的协同抗肿瘤作用提供思路与借鉴。

1 基于自组装策略共递送 1 与天然产物

药物自组装是指药物分子或药物分子聚集体通过范德华力、氢键、静电力、π-π 堆积和配位键等分子间非共价相互作用而形成的稳定、具有特定结构的自组装体系[12]。天然产物如三萜、多酚等可利用非共价键与 **1** 形成纳米聚集体，但因各类天然产物结构不同，其与 **1** 发生自组装行为的机制略有差异。如图 2 所示：多酚类化合物中的酚羟基能与 **1** 分子中的羟基和羰基等官能团通过氢键作用实现自组装[13]；三萜类化合物的共轭双键易与 **1** 的芳香环通过 π-π 堆积作用形成自组装纳米颗粒[14]。目前，自组装策略主要有 2 种：游离药物自组装及借助刺激响应性化合键偶联药物分子后自组装形成前药纳米体系。

1.1 游离药物自组装

游离药物自组装系统完全由活性药物成分组成，可有效避免非治疗性载体的毒性。由 **1** 与天然产物经自组装形成的无载体纳米颗粒，粒径较小，易穿过肿瘤细胞外基质的微小孔隙，从而能提高 **1** 的渗透能力，促进协同抗肿瘤作用的发挥。例如，有研究[15]报道 **1** 和齐墩果酸通过氢键、π-π 堆积作用自组装形成的纳米颗粒可穿透血脑屏障，在肿瘤中的蓄积量约为游离药物的 2 倍，对乳腺癌脑转移瘤表现出较强的抑制效果。姜黄素可抑制核因子 κB（nuclear factor κB，NF-κB）和 PI3K/Akt 信号通路而促进 **1** 诱导的细胞凋亡。有研究[16]采用纳米沉淀法制备了姜黄素 -**1** 纳米颗粒。与游离 **1** 和 **1** 与姜黄素的物理混合物相比，该纳米颗粒对三阴性乳

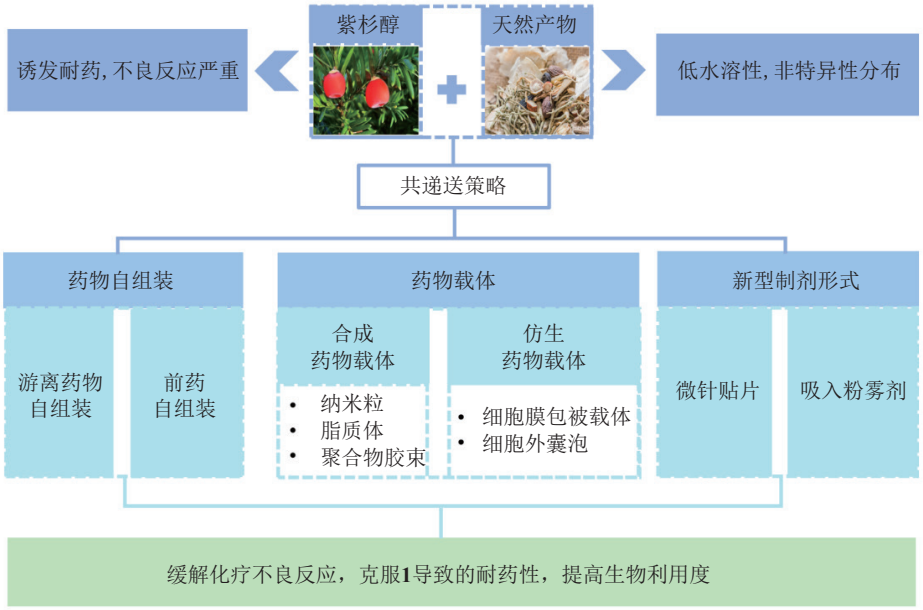


图 1 1 与天然产物共递送的策略

Fig.1 Strategies for Co-delivery of **1** and Natural Products

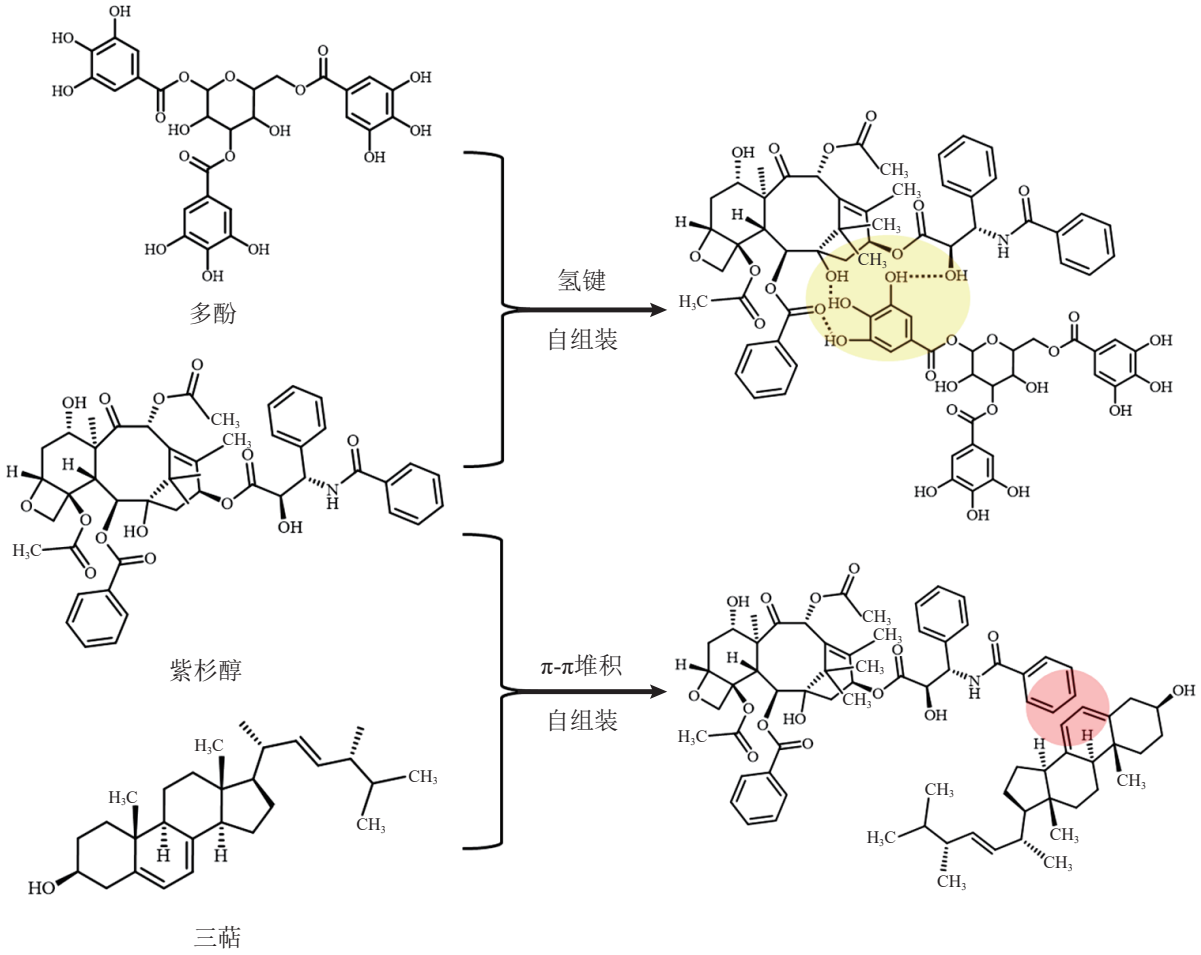


图 2　天然产物与 1 的自组装原理示意图

Fig.2　Schematic Diagram of Principles for Self-assembly of Natural Compounds and **1**

腺癌细胞的凋亡诱导作用显著提高。熊果酸可抑制 PI3K/Akt 信号通路并降低 P 糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）的表达，从而增加 **1** 在肿瘤细胞内的积累。GUO 等[17]报道了由熊果酸、**1**、光敏剂吲哚菁绿通过静电作用、π-π 堆积等非共价作用自组装成的小分子纳米药物递送系统，其对皮下移植小鼠肝癌细胞（H22 细胞）裸鼠的肿瘤抑制率由 37.16%（游离药物治疗组）提高至 89.18%。

1.2　前药自组装

采用双硒键、二硫键、缩硫酮键等刺激响应性连接子将 **1** 与天然产物偶联而得到的前药，能够在特定的肿瘤异质性条件（如高谷胱甘肽含量）下发生键的断裂，实现肿瘤部位精准释药，降低对正常细胞的损伤。例如，有研究[18]将 **1** 与双氢青蒿素经硫醚键偶联，构建了活性氧响应性前药递送系统。该系统被小鼠乳腺癌细胞（4T1 细胞）摄取后，其硫醚键被肿瘤细胞内的活性氧断裂而释放药物，可实现肿瘤部位的药物蓄积。此外，前药自组装策略还能提高药物的装载效率。例如，有研究[19]使用二硫键连接喜树碱与 **1**，并自组装形成纳米囊泡，其中 **1** 的载药量高达 72.3%。细胞试验结果显示，与游离 **1** 和游离喜树碱相比，该前药纳米囊泡对人结肠癌细胞（HCT116 细胞）活性的抑制能力显著增强。

1.3 小结

天然产物与 **1** 自组装成纳米颗粒，能简化制备流程、降低生产成本，有望缩短新药开发周期。然而，由于机体内生物环境复杂，易引起药物自组装体系在血液中的稳定性降低、体循环时间缩短，故整体治疗效果仍较有限。通过在自组装药物体系表面修饰亲水性聚合物，使其与水分子间紧密结合，形成水合涂层，可在一定程度上提高自组装纳米粒的稳定性，延长血液循环时间并避免粒子聚集[20]。

2 共递送 1 与天然产物的药物载体

采用载体材料包裹或结合 **1** 与天然产物，可减少药物与环境因素的直接接触，避免药物被快速降解，从而延长药物在体内的循环时间[21]。此外，对载体材料进行表面修饰，如修饰特定的抗体或配体，能赋予载体靶向性，有利于将药物特异性递送至肿瘤部位，最大限度发挥抗肿瘤作用[22—23]。按照载体材料的来源，可将共递送天然产物与 **1** 的药物载体分为 2 类：合成药物载体[24—29]与天然仿生药物载体[30—31]（表 1）。

2.1 合成药物载体

合成药物载体共载 **1** 与天然产物的递送体系主要包括纳米粒、聚合物胶束、脂质体等。通过调控合成载体的化学结构，使其响应特定的生物化学信号，可实现药物的缓控释，从而提高药物疗效并减轻不良反应。

2.1.1 纳米粒

纳米粒通常是由高分子材料或无机材料形成的粒径 10 ～ 1 000 nm 的粒子[32]。SINGH 等[33]采用没食子酸 - 氧化铜纳米粒（Ga@CuO）负载 **1**，再包被经叶酸修饰的角叉胶（K-carr/FA），形成具有 pH 响应性的 Ga@CuO-PTX@K-carr/FA 纳米粒，用于乳腺癌治疗。细胞试验结果显示，与 Ga@CuO-PTX 纳米粒和游离 **1** 相比，该纳米粒对肿瘤细胞的凋亡诱导作用显著增强。LIU 等[34]基于糖胆酸 - 壳寡糖 - 槲皮素等材料设计了一种具有胆汁酸转运蛋白靶向作用的双层纳米颗粒，并以 ICR 小鼠为模型进行纳

表 1 共递送药物载体的部分研究实例

Tab.1 Some Research Cases of Applications of Co-delivery Drug Carriers

来源	剂型	优点	载体材料组成	递送特征	共递送药物	肿瘤细胞种类	参考文献
合成载体	纳米粒	易于功能化修饰，可改善药代动力学特性	泊洛沙姆 188，二硬脂酰磷脂酰乙醇胺 - 聚乙二醇 2000	EPR 效应	**1** 和姜黄素	人乳腺癌细胞（MCF-7 细胞）	[24]
			二硬脂酰磷脂酰乙醇胺 - 聚乙二醇	谷胱甘肽响应	**1** 和白藜芦醇	人肺腺癌紫杉醇耐药性细胞（A549/PTX 细胞）	[25]
	聚合物胶束	能靶向递送，实现药物缓控释，提高水溶性与稳定性	聚乙二醇 - 白桦脂酸结合物，聚乙二醇 - 半胱氨酸$_4$- 赖氨酸$_8$- 胆酸$_8$	酯酶响应，谷胱甘肽响应	**1** 和白桦脂酸	人卵巢癌多柔比星耐药细胞（A2780/ADR 细胞），人卵巢癌细胞（CP70 细胞）	[26]
			葡聚糖	活性氧响应，谷胱甘肽响应	**1** 和厚朴酚	人肝癌细胞（HepG-2 细胞）	[27]
	脂质体	低毒性，可生物降解，易于功能化修饰	胆固醇，卵磷脂，透明质酸	pH 响应，CD44 靶向	**1** 和人参皂苷 CK	人结肠癌细胞（HCT-116 细胞），MCF-7 细胞	[28]
			二硬脂酰磷脂酰乙醇胺，聚乙二醇，肿瘤归巢肽，硫酸软骨素	p32 蛋白靶向，CD44 靶向	**1** 和隐丹参酮	4T1 细胞	[29]
仿生载体	细胞膜包被载体	免疫原性低，生物相容性良好，具有同源粘连效应	红细胞膜，聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物	低免疫原性	**1** 和雷公藤内酯	人胃癌细胞（MNK-45 细胞），人胃腺癌可传代细胞（BGC-823 细胞），人胃腺癌细胞（SGC-7901 细胞）	[30]
	细胞外囊泡	具有天然靶向性，生物相容性良好，可进行工程化改造	聚乙二醇 - 聚己内酯，人乳腺癌细胞外泌体	天然靶向性，低免疫原性	**1** 和葫芦素 B	人乳腺癌细胞（MDA-MB-231 细胞）	[31]

米粒的体内生物分布研究，结果显示该纳米粒能延长 **1** 与槲皮素在肠道中的滞留时间，且相同给药剂量下，**1** 纳米粒的口服生物利用度是游离 **1** 的 19 倍，显著提升了 **1** 的抗肿瘤疗效。

2.1.2 聚合物胶束

聚合物胶束是由两亲性嵌段共聚物在水中自组装形成的一种热力学稳定的胶体溶液，适合装载疏水性药物 [35]。聚合物胶束具有特殊的壳核结构，可将药物包封在疏水性内核中，避免其遭受光照、氧化以及各类生物酶的降解及破坏，可增强药物稳定性，提高药物生物利用度。ZHANG 等 [36] 以两亲性共聚物 PEG2000- 聚氨基酯为载体，采用薄膜分散法制备了共载 **1** 与雷公藤内酯的聚合物胶束。该胶束在室温下放置 2 周，粒径、PDI、载药量几乎无变化，贮存稳定性良好。另有研究 [37] 以含二硫键的聚乙烯亚胺 -α- 生育酚琥珀酸酯共聚物为载体，构建了纳米胶束序贯式共递送槲皮素和 **1**。溶酶体逃逸试验结果表明，该胶束能减少生物酶对药物的降解，降低 **1** 与槲皮素在体内递送过程中的损耗，提高药物递送效率。

2.1.3 脂质体

脂质体是具有类脂质双分子层的微型囊泡，生物相容性和膜渗透性良好，对水溶性药物及脂溶性药物均有较好的负载能力 [38]。并且，通过表面修饰，可进一步提高脂质体的肿瘤细胞靶向性，增强渗透性。人参皂苷 Rg_3 的结构中含有 2 个葡萄糖分子，能够被耐受 **1** 的 MCF-7 细胞上的葡萄糖转运蛋白 1 识别。有研究 [39] 利用这一特点，通过糖链将人参皂苷 Rg_3 修饰在蛋黄卵磷脂上，用于制备负载 **1** 的脂质体。结果显示，与不含人参皂苷 Rg_3 的脂质体相比，该脂质体在 **1** 耐受 MCF-7 细胞形成的肿瘤球中的穿透深度增加 1 倍，表明其肿瘤渗透性更强。另有研究 [40] 制备了细胞穿膜肽修饰的脂质体，并将疏水性的 **1** 和五味子乙素封装在该脂质体的磷脂双层中。细胞摄取试验结果显示，与未修饰脂质体相比，人卵巢癌细胞（SK-OV-3 细胞）对细胞穿膜肽修饰的双药脂质体的摄取量更多。这说明细胞穿膜肽修饰能提高脂质体的渗透性，促使药物进入细胞而发挥抗肿瘤作用。

2.1.4 其他

此外，纳米凝胶 [41]、纳米纤维 [42] 等也常被用于共递送中药活性成分与 **1**。纳米凝胶具有三维多孔网状结构，可通过物理吸附（如范德华力或静电作用）或化学键合的方式将药物分子固定在内部，从而提高药物的稳定性，并缓慢释放药物。NGUYEN 等 [43] 采用叶酸 - 明胶 - 普朗尼克 P123 偶联物构建了一种新型纳米凝胶，用于共递送槲皮素与 **1** 治疗乳腺癌。体外释放试验显示，该纳米凝胶中的槲皮素与 **1** 能在 96 h 内持续释放，且具有 pH 响应性。这可能是因为酸性条件下明胶链中的胺 / 酰胺基团可发生质子化反应，使纳米凝胶结构膨胀而加速药物释出所致。

纳米纤维则凭借其较大的比表面积和高孔隙率的纤维结构，提供了丰富的表面位点，继而通过物理吸附或化学键合作用，实现药物装载。IRANI 等 [44] 采用双喷嘴和同轴静电纺丝方法，将金纳米颗粒、**1** 和喜树碱负载到由聚乙烯醇 /κ- 卡拉胶 / 聚乙二醇化聚氨酯组成的核壳结构纳米纤维中。结果显示，所得的纳米纤维递药系统具有高效的药物负载能力，对 **1** 和喜树碱的包封率均高于 95%。

2.2 仿生药物载体

使用天然细胞或细胞来源的生物膜包被纳米粒子，可获得能模拟生物体结构和功能的药物载体 [45]。该类载体生物相容性良好、免疫原性低，并能模仿生物体内的物质转运机制，通过膜上受体或分子识别目标细胞或组织，实现药物的定向输送，达到提高疗效、减轻不良反应的目的 [46]。目前，共递送天然产物与 **1** 的仿生药物载体主要是细胞膜包被载体和细胞外囊泡。

2.2.1 细胞膜包被载体

细胞膜包被载体即在纳米粒子外包被一层天然细胞膜，从而同时具备合成纳米粒和天然细胞的特性。例如，红细胞膜包被的纳米粒可避免被免疫系统快速识别和清除，延长血液循环时间。WANG 等 [30] 先采用溶剂蒸发法制备了 **1**- 雷公藤甲素 - 乳酸 - 羟基乙酸共聚物纳米粒，再通过超声处理将红细胞膜

包覆在该纳米粒表面，得到一种仿生纳米颗粒，其对 BGC-823 细胞和 SGC-7901 细胞的半数抑制浓度显著低于游离药物处理组。巨噬细胞摄取试验结果显示，红细胞膜包被的纳米粒能增强药物逃避免疫清除的能力。这是因为红细胞膜上的 CD47 可与巨噬细胞表面的信号调节蛋白 α 结合，发出“别吃我”的信号，进而抑制巨噬细胞的吞噬作用。

2.2.2 细胞外囊泡

细胞外囊泡是从细胞膜上脱落或由细胞分泌的膜泡状结构，主要分为外泌体、微囊泡和凋亡小体等[47]。细胞外囊泡表面携带特定的蛋白质和脂质，可作为“归巢信号”，帮助其特异性靶向于特定的组织或细胞。利用细胞外囊泡的这一功能递送药物，能增强药物对靶细胞的识别特异性[48—49]。WANG 等[31]将活性氧响应性的 **1**- 亚油酸前药与葫芦素 B 共封装于以聚乙二醇 - 聚己内酯为载体的聚合物胶束中，并用 MDA-MB-231 细胞来源的外泌体 (exosome membrane，EM) 修饰该聚合物胶束，得到拟外泌体的生物激活前药纳米平台 (exosome-like sequential-bioactivating prodrug nanoplatform，EMPCs)。体外靶向试验结果显示，经 EM 修饰过的纳米胶束对肿瘤细胞的亲和力是未修饰胶束的 3.5 倍，说明 EMPCs 特异性地增强了同源肿瘤细胞的内化；体内荧光成像试验结果也显示，EMPCs 在肿瘤部位的荧光强度显著强于未修饰胶束，证实了 EMPCs 的肿瘤靶向性。

2.3 不同来源药物载体的对比分析

合成药物载体因具有改善药物渗透性、提高药物稳定性及控制药物释放等优点，被广泛用于药物共递送研究，但由于合成药物载体对生物体而言属于异物，可能存在代谢清除迅速、引起免疫反应、具有潜在毒性等情况。而仿生药物载体具有独特的功能性蛋白，在赋予所负载纳米粒同源靶向能力的同时，还能降低药物的免疫原性，改善药物的药代动力学特征[50]。因此，这种集天然细胞膜功能和纳米载体功能于一体的仿生载体在抗肿瘤药物递送方面具有广阔应用前景。但是，目前仿生载体的制备主要依赖膜挤出、超声处理和微流体电穿孔等技术，需精细控制工艺参数，还可能会丢失部分蛋白，导致靶向能力减弱。有研究[51]表明，采取梯度降压模式或开发脉冲式超声等方法，并对工艺参数进行精确调控，能降低制备工艺对膜蛋白的机械损伤，有助于解决蛋白丢失而靶向能力减弱问题。

3 借助新型制剂形式共递送 1 与天然产物

对于不适合静注或口服的患者，其他给药途径的新型制剂形式可实现个性化给药需求，还能提高治疗的靶向性和有效性，增加药物的生物利用率、减少不良反应。常用于联合递送天然产物与 **1** 的新型制剂形式有吸入粉雾剂、微针贴片等。

3.1 吸入粉雾剂

吸入粉雾剂是将微粉化的药物或药物与载体混合物，采用特殊的吸入装置，经呼吸道给药，发挥局部或全身治疗作用的一种给药体系[52]。通过患者主动吸入，吸入粉雾剂能将药物直接输送至肺部，确保药物在作用部位沉积并快速吸收，最大限度地降低药物的全身暴露和潜在不良反应。另外，由于肺部代谢酶含量较低，可减轻药物的首过效应，提高药物的生物利用度。LEE 等[53]将姜黄素与 **1** 物理混合后，使用气流研磨机共喷射研磨以控制微粒粒径，制备的吸入粉雾剂可作为肺癌治疗的一种补充方案。该吸入粉雾剂细颗粒分数大于 60%，具有良好的空气动力学性能，且粒径为 2.64 ～ 3.12 μm，可在肺部有效沉积。体外试验表明，姜黄素能减轻 **1** 对人正常肺上皮细胞（Beas-2B 细胞）的毒性，并可通过线粒体凋亡途径增强 **1** 对非小细胞肺癌细胞（A549 细胞）和人肺腺癌细胞（Calu-3 细胞）的增殖抑制能力。

3.2 微针贴片

微针贴片是一种微型化的透皮给药器件，由基底和阵列状排布的微米级针体组成。针状结构可穿透皮肤的角质层，将药物输送至真皮层或皮下组织，但自身不触及真皮深处的神经和血管，是一种无痛的微创给药方式[54]。通过微针贴片经皮给药，可绕过消化系统，避免首过效应，提高药物的生物利用度。此外，微针贴片具有长效、缓释的特点，有利于维持稳定的血药浓度。有研究[55]制备了一种经

人参多糖修饰的载多西他赛纳米晶微针，用于提高多西他赛的透皮吸收率。药动学试验结果表明，该纳米晶微针中多西他赛的生物利用度是口服多西他赛的 29.64 倍，是经皮贴敷多西他赛凝胶的 6.51 倍，说明其大幅提高了多西他赛的生物利用度。

4　总结与展望

目前，已有多种共递送策略用于 **1** 与天然产物的联合使用，展现出较好的协同效应，有望提升 **1** 的抗肿瘤作用。然而，这些策略尚存在一些不足之处，需要进一步优化与改进。

例如，现有共递送体系难以精确控制药物的释放时序、无法确保药物在肿瘤部位达到预设的最佳比例，并且递送系统所用的多功能载体合成步骤繁多，放大生产时易出现批次间差异。采用不同降解速率或智能响应性的聚合物材料包裹联用的药物，有利于精准递送药物并提高递送效率；在放大生产过程中对多批次数据进行趋势分析，识别潜在的质量影响因素，能提前预警并及时调整工艺参数，从而增强放大生产的可靠性。

在 **1** 与天然产物共递送系统的研究中，还需广泛开展各领域合作，实现跨学科技术融合，开发切合实际的药物共递送新模式；同时推动药品监管创新发展，构建动态多药共递送系统的评价标准，从而同时保证临床用药安全性、高效性和实用性，为肿瘤患者提供优质的治疗方案。

参考文献：

[1] GALLEGO-JARA J, LOZANO-TEROL G, SOLA-MARTÍNEZ R A, *et al*. A compressive review about taxol®: history and future challenges [J]. *Molecules*, 2020, **25**(24): 5986.

[2] ZHANG S N, YE T Q, LIU Y B, *et al*. Research advances in clinical applications, anticancer mechanism, total chemical synthesis, semi-synthesis and biosynthesis of paclitaxel [J]. *Molecules*, 2023, **28**(22): 7517.

[3] 石英香，王　婧，石玉荣，等. 乳腺癌紫杉醇耐药机制的研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报，2022, **43**(6): 557-561.

[4] 陆　璐，郭青龙，赵　丽. Src 激酶家族与紫杉醇耐药相关性的研究进展 [J]. 中国药科大学学报，2017, **48**(4): 377-383.

[5] NAGANUMA M, TAHARA K, HASEGAWA S, *et al*. Adverse event profiles of solvent-based and nanoparticle albumin-bound paclitaxel formulations using the food and drug administration adverse event reporting system [J]. *SAGE Open Med*, 2019, **7**: 2050312119836011.

[6] 孔欠文，陈君君，胡玉洁，等. 中药单体逆转紫杉醇耐药作用机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志，2022, **28**(17): 209-216.

[7] 戴　曦，唐大春，袁　竞，等. 和厚朴酚逆转非小细胞肺癌紫杉醇耐药的作用及机制 [J]. 西南医科大学学报，2024, **47**(4): 316-320.

[8] KARAOSMANOGLU S, ZHANG Y, ZHOU W, *et al*. Synthesis of carrier-free paclitaxel-curcumin nanoparticles: the role of curcuminoids [J]. *Bioengineering* (Basel), 2022, **9**(12): 815.

[9] CAI Y, XU Z M, SHUAI Q, *et al*. Tumor-targeting peptide functionalized PEG-PLA micelles for efficient drug delivery [J]. *Biomater Sci*, 2020, **8**(8): 2274-2282.

[10] CHAN H W, ZHANG X, CHOW S, *et al*. Inhalable paclitaxel nanoagglomerate dry powders for lung cancer chemotherapy: design of experiments-guided development, characterization and *in vitro* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2024, **653**: 123877.

[11] KONG Y F, PAN T S, LIU B, *et al*. Double-layer microneedle patch loaded with HA-PBA-QCT for management of paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain [J]. *Small*, 2025, **21**(8): e2409748.

[12] QIAO L, YANG H S, GAO S J, *et al*. Research progress on self-assembled nanodrug delivery systems [J]. *J Mater Chem B*, 2022, **10**(12): 1908-1922.

[13] CHOWDHURY P, NAGESH P K B, HATAMI E, *et al*. Tannic acid-inspired paclitaxel nanoparticles for enhanced anticancer effects in breast cancer cells [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, **535**: 133-148.

[14] 程建军，杨　鑫. 三萜天然小分子自组装机制及其协同抗癌应用研究 [J]. 药学学报，2021, **56**(8): 2102-2111.

[15] BAO Y M, ZHANG S Q, CHEN Z M, *et al*. Synergistic chemotherapy for breast cancer and breast cancer brain metastases via paclitaxel-loaded oleanolic acid nanoparticles [J]. *Mol Pharm*, 2020, **17**(4): 1343-1351.

[16] ZUO S T, WANG Z Y, AN X Q, *et al*. Self-assembly engineering nanodrugs composed of paclitaxel and curcumin for the combined treatment of triple negative breast cancer [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, **9**: 747637.

[17] GUO Y, JIANG K, SHEN Z C, *et al*. A small molecule

nanodrug by self-assembly of dual anticancer drugs and photosensitizer for synergistic near-infrared cancer theranostics [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(50): 43508-43519.

[18] ZHENG Y F, QIN C, LI F, *et al*. Self-assembled thioether-bridged paclitaxel-dihydroartemisinin prodrug for amplified antitumor efficacy-based cancer ferroptotic-chemotherapy [J]. *Biomater Sci*, 2023, **11**(9): 3321-3334.

[19] ZHOU Z J, DU C, ZHANG Q Y, *et al*. Exquisite vesicular nanomedicine by paclitaxel mediated co-assembly with camptothecin prodrug [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, **60**(38): 21033-21039.

[20] WANG J, LV F M, WANG D L, *et al*. Synergistic antitumor effects on drug-resistant breast cancer of paclitaxel/lapatinib composite nanocrystals [J]. *Molecules*, 2020, **25**(3): 604.

[21] SELL M, LOPES A R, ESCUDEIRO M, *et al*. Application of nanoparticles in cancer treatment: a concise review [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2023, **13**(21): 2887.

[22] DUAN H X, LIU C, HOU Y, *et al*. Sequential delivery of quercetin and paclitaxel for the fibrotic tumor microenvironment remodeling and chemotherapy potentiation via a dual-targeting hybrid micelle-in-liposome system [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(8): 10102-10116.

[23] LI J, WANG F, SUN D, *et al*. A review of the ligands and related targeting strategies for active targeting of paclitaxel to tumours [J]. *J Drug Target*, 2016, **24**(7): 590-602.

[24] WEI Y M, ZENG M T, PI C, *et al*. Novel curcumin derivative-decorated ultralong-circulating paclitaxel nanoparticles: a novel delivery system with superior anticancer efficacy and safety [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, **17**: 5265-5286.

[25] YANG L P, HE J, TAO Z C, *et al*. GSH-responsive poly-resveratrol based nanoparticles for effective drug delivery and reversing multidrug resistance [J]. *Drug Deliv*, 2022, **29**(1): 229-237.

[26] QU H J, YANG J F, LI S J, *et al*. Programmed-response cross-linked nanocarrier for multidrug-resistant ovarian cancer treatment [J]. *J Control Release*, 2023, **357**: 274-286.

[27] ZHOU L Z, WU J, SUN Z, *et al*. Oxidation and reduction dual-responsive polymeric prodrug micelles co-delivery precisely prescribed paclitaxel and honokiol for laryngeal carcinoma combination therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 934632.

[28] YOU X Y, LIU H, CHEN Y, *et al*. Multifunctional liposomes co-modified with ginsenoside compound K and hyaluronic acid for tumor-targeted therapy [J]. *Polymers* (Basel), 2024, **16**(3): 405.

[29] LUO K P, YANG L, YAN C M, *et al*. A dual-targeting liposome enhances triple-negative breast cancer chemoimmunotherapy through inducing immunogenic cell death and inhibiting STAT3 activation [J]. *Small*, 2023, **19**(40): e2302834.

[30] WANG S W, JIANG H, WANG J, *et al*. Superior *in vitro* anticancer effect of biomimetic paclitaxel and triptolide co-delivery system in gastric cancer [J]. *J Biomed Res*, 2021, **35**(4): 327-338.

[31] WANG K Y, YE H, ZHANG X B, *et al*. An exosome-like programmable-bioactivating paclitaxel prodrug nanoplatform for enhanced breast cancer metastasis inhibition [J]. *Biomaterials*, 2020, **257**: 120224.

[32] KHAN H, MIRZAEI H R, AMIRI A, *et al*. Glyco-nanoparticles: new drug delivery systems in cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, **69**: 24-42.

[33] SINGH S, PAL K. Polyphenol modified CuO nanorods capped by kappa-carrageenan for controlled paclitaxel release in furnishing targeted chemotherapy in breast carcinoma cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, **255**: 127893.

[34] LIU W, HAN Y, XIN X, *et al*. Correction: biomimetic and temporal-controlled nanocarriers with ileum transporter targeting for achieving oral administration of chemotherapeutic drugs [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 541.

[35] XIANG J, ZHAO R, WANG B, *et al*. Advanced nano-carriers for anti-tumor drug loading [J]. *Front Oncol*, 2021, **11**: 758143.

[36] ZHANG M 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.

[37] GUO Y F, LIU S, LUO F Z, *et al*. A nanosized codelivery system based on intracellular stimuli-triggered dual-drug release for multilevel chemotherapy amplification in drug-resistant breast cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(2): 422.

[38] ZAMANI P, PENSON P E, BARRETO G E, *et al*. Recent advancements in liposome-based strategies for effective drug delivery to the brain [J]. *Curr Med Chem*, 2021, **28**(21): 4152-4171.

[39] ZHU Y, WANG A N, ZHANG S Y, *et al*. Paclitaxel-loaded ginsenoside Rg3 liposomes for drug-resistant cancer therapy

by dual targeting of the tumor microenvironment and cancer cells [J]. *J Adv Res*, 2023, **49**: 159-173.

[40] ZHANG L, KONG L, HE S Y, *et al*. The anti-ovarian cancer effect of RPV modified paclitaxel plus schisandra B liposomes in SK-OV-3 cells and tumor-bearing mice [J]. *Life Sci*, 2021, **285**: 120013.

[41] SHAH S, RANGARAJ N, LAXMIKESHAV K, *et al*. Nanogels as drug carriers - introduction, chemical aspects, release mechanisms and potential applications [J]. *Int J Pharm*, 2020, **581**: 119268.

[42] LIU Z Q, RAMAKRISHNA S, LIU X L. Electrospinning and emerging healthcare and medicine possibilities [J]. *APL Bioeng*, 2020, **4**(3): 030901.

[43] NGUYEN D T, NGUYEN T P, DINH V T, *et al*. Potential from synergistic effect of quercetin and paclitaxel co-encapsulated in the targeted folic-gelatin-pluronic P123 nanogels for chemotherapy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, **243**: 125248.

[44] IRANI M, NODEH S M. PVA/κ-carrageenan/Au/camptothecin/pegylated-polyurethane/paclitaxel nanofibers against lung cancer treatment [J]. *RSC Adv*, 2022, **12**(25): 16310-16318.

[45] SOPRANO E, POLO E, PELAZ B, *et al*. Biomimetic cell-derived nanocarriers in cancer research [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 538.

[46] QIN M, DU G S, SUN X. Biomimetic cell-derived nanocarriers for modulating immune responses [J]. *Biomater Sci*, 2020, **8**(2): 530-543.

[47] LI M F, LIU Y F, LIU F, *et al*. Extracellular vesicle-based antitumor nanomedicines [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, **14**(9): e2403903.

[48] MENDANHA D, VIEIRA DE CASTRO J, FERREIRA H, *et al*. Biomimetic and cell-based nanocarriers – new strategies for brain tumor targeting [J]. *J Control Release*, 2021, **337**: 482-493.

[49] WIKLANDER O P B, NORDIN J Z, O'LOUGHLIN A, *et al*. Extracellular vesicle *in vivo* biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, **4**: 26316.

[50] YIN M H, SUN H R, LI Y N, *et al*. Delivery of mRNA using biomimetic vectors: progress and challenges [J]. *Small*, 2024, **20**(43): 2402715.

[51] HE Y F, WANG X L, DENG S P, *et al*. Latest progress in low-intensity pulsed ultrasound for studying exosomes derived from stem/progenitor cells [J]. *Front Endocrinol* (Lausanne), 2023, **14**: 1286900.

[52] CAO J X, XU Y Y, ZHANG J, *et al*. "Nano-in-Micro" structured dry powder inhalers for pulmonary delivery: advances and challenges [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, **96**: 105648.

[53] LEE W H, LOO C Y, TRAINI D, *et al*. Development and evaluation of paclitaxel and curcumin dry powder for inhalation lung cancer treatment [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **13**(1): 9.

[54] KANG H Z, ZUO Z, LIN R, *et al*. The most promising microneedle device: present and future of hyaluronic acid microneedle patch [J]. *Drug Deliv*, 2022, **29**(1): 3087-3110.

[55] 李昊城. 人参多糖修饰的载纳米结晶微针用于提高多西紫杉醇透皮吸收的研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学硕士学位论文, 2023.