

PARP 抑制剂联合纳米材料在恶性肿瘤治疗中的研究进展*

关玥 陈秀玮

摘要 恶性肿瘤已成为全球第二大死因。传统治疗方案有手术、化疗、放疗及生物治疗等。由于化疗药物的细胞毒性作用,不仅抑制肿瘤细胞的快速增殖,也使其他重要器官受到毒性损害,从而导致多种不良反应。为了加强肿瘤靶向性的同时,又能减轻药物不良反应,精准靶向治疗的治疗模式逐渐开展,纳米材料则作为药物载体,以其靶向性强、不良反应小等优点进入人们视野。与此同时,靶向药物如 PARP 抑制剂中的尼拉帕利、奥拉帕利、卢卡帕利近年来被批准作为临床一线治疗及维持用药,随之医学界开展了将纳米材料与 PARP 抑制剂结合的研究。近几年,国外有研究表明 PARP 抑制剂联合纳米材料应用于部分恶性肿瘤的治疗,其抗肿瘤作用远超游离用药,但国内相关研究甚少。本文主要针对纳米材料联合 PARP 抑制剂的治疗方案对恶性肿瘤的作用进行综述。

关键词 恶性肿瘤 纳米材料 PARP 抑制剂 联合治疗 靶向治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2021.11.498

Progress of PARP inhibitors combined with nanomaterials in tumor therapy

Yue Guan, Xiuwei Chen

Correspondence to: Xiuwei Chen; E-mail: chenxiuwei1023@163.com

Department of Gynecology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150086, China

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81772274, 82073239)

Abstract Malignant tumors are the second leading cause of death worldwide. The traditional treatment regimens include surgery, chemotherapy, radiotherapy, and biotherapy. The cytotoxicity of chemotherapeutic drugs leads to various adverse reactions; these drugs not only inhibit the rapid proliferation of tumor cells but also damage important organs. Precision targeted therapy has been developed to strengthen tumor targeting and reduce drug side effects. Nanomaterials are used as drug carriers, with the advantages of high targeting efficiency and few side effects. At the same time, targeted drugs such as the poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors nilapalil, oxalapril, and lucapali have been approved as first-line treatment and maintenance drugs in recent years. Subsequently, studies have investigated the efficacy of the combination of nanomaterials and PARP inhibitors. In recent years, foreign studies have shown that the anti-tumor effect of PARP inhibitors combined with nanomaterials against some malignant tumors is far greater than those of free drugs, but few related studies have been conducted in China. This article mainly reviews the available data on the effect of nanomaterials combined with PARP inhibitors in the treatment of malignant tumors.

Keywords: malignant tumor, nanomaterial, PARP inhibitor, combination therapy, targeted therapy

根据《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》最新的统计结果显示,恶性肿瘤导致死亡患者占全部死亡原因的 23.91%^[1]。恶性肿瘤传统治疗手段包括手术、放疗、化疗及生物治疗,由于化疗药物存在细胞毒性,因此容易产生恶心、脱发、骨髓抑制等不良反应^[2]。因此,临床上需要靶向性更强、不良反应更小的治疗手段克服上述难题。

考虑到近年来对恶性肿瘤的深入理解,恶性肿瘤治疗管理越来越倾向于靶向性治疗。PARP 抑制剂 (poly ADP-ribose polymerase inhibitor, PARPi) 作为靶向药物近年来成为人们关注的重点对象。腺苷二磷

酸核糖聚合酶(PARP)作为 DNA 断裂的感受器,在 DNA 损伤后被激活,识别并结合到 DNA 断裂部位,参与肿瘤细胞的 DNA 单链损伤修复。对于存在同源重组缺陷(HRD)的肿瘤,在 PARP 抑制剂的作用下,无法完成 DSB(DNA 双链断裂)修复,最终导致肿瘤细胞死亡,此为合成致死原理^[2]。纳米材料更是近年来的研究热点,可在纳米材料上负载药物,与游离用药相比增强了肿瘤细胞的靶向性,减少不良反应并添加物理治疗等作用^[3-5]。近年研究结果表明,纳米材料与 PARP 抑制剂联合应用于抗肿瘤治疗,可达到延长药物半衰期、增强肿瘤靶向性、抑制肿瘤生长的效果。

作者单位:哈尔滨医科大学附属肿瘤医院妇一科(哈尔滨市150086)

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81772274,82073239)资助

通信作者:陈秀玮 chenxiuwei1023@163.com

本文将对纳米材料联合 PARP 抑制剂的抗肿瘤作用进行综述。

1 PARP 抑制剂的作用

1.1 PARP 抑制剂的作用机制

DNA 损伤及修复异常有诱发恶性肿瘤的可能性。其中 PARP 是 DNA 损伤后修复、维持基因组完整的重要的成员^[6]。当正常细胞发生单链 DNA 断裂时, PARP1 或 PARP2 与 DNA 损伤处结合, 有助于 DNA 修复^[7-8]。当 PARP 酶活性被抑制时, 单链损伤(single-strand break, SSB)增多会导致 DSB, 造成细胞死亡。若双链 DNA 断裂, 则依赖同源重组(homologous recombination, HR)修复^[9]。在已经缺乏这种修复机制的恶性肿瘤患者中, 将通过非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)修复。而 NHEJ 是一种容易出错的修复受损 DNA 的机制, 因此不能大规模有效的修复 DNA 损伤^[10]。

当 BRCA1 和 BRCA2 突变的肿瘤细胞发生单链损伤修复(single-strand break repair, SSBR)时, 其 HR 功能受损, 而在 PARP 抑制剂的作用下, 无法完成 SSBR, 最终导致肿瘤细胞双链损伤修复(double-strand breaks repair, DSBR)而死亡, 因此 PARP 抑制剂通过合成致死效应完成对 HRR 缺陷细胞的选择性致死作用, 即合成致死原理, 也是 PARP 抑制剂抗肿瘤作用的基本原理。除了参与基因组的表达, PARP1 参与许多生物学功能, 如基因组稳定性、程序性细胞死亡、转录调节和染色质结构调节。而在同源重组修复过程中, 也有许多其他重要基因参与, 如 ATM、ATRAX、ARID1A 及 CHECK2 基因突变、EMSY 扩增或 PTEN 基因的缺失或突变时, 都可能导致肿瘤细胞 HRR 功能损伤^[11], 因此在与上述基因相关的肿瘤中, PARP 抑制剂均能起到抗肿瘤作用。此外, 越来越多的研究数据证明, PARP1 抑制剂也可以通过影响雄激素受体和成红血球细胞转录因子功能起到抗癌作用^[12-13]。

1.2 PARP 抑制剂的应用进展

随着 PARP 抑制剂的研究进展, 多种靶向药物如 olaparib、niraparib、rucaparib 和 talazoparib 已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床一线治疗或维持治疗。而维利帕尼(veliparib)、帕米帕利(pamiparib)、A-966492、E7449 等 PARP 抑制剂也分别在头颈部鳞癌、胶质母细胞瘤、乳腺癌等抑制肿瘤细胞 DNA 修复的相关实验中展示出具有应用前景的抗肿瘤能力^[14-16]。

1.3 PARP 抑制剂的联合应用

1.3.1 与抗血管生成剂的联用 抗血管生成剂主要是通过靶向血管内皮生长因子(VEGF), 经过多个环

节来抑制肿瘤血管内皮的生成, 使肿瘤血管生成受阻, 造成缺氧缺血的环境, 最终导致肿瘤细胞因缺乏氧气与养料而死亡^[17]。已有研究表明, 抗血管生成剂与 PARP 抑制剂在肿瘤治疗中可能具有协同作用^[18]。缺氧导致 BRCA1 和 RAD51 蛋白表达下调, 从而抑制 HRR。同时, PARP 抑制剂能够强化肿瘤缺氧状态, 以此加强抗肿瘤作用。

1.3.2 与免疫检查点抑制剂联用 免疫检测点是指在肿瘤细胞中存在的抑制 T 细胞功能的检测点, 在肿瘤组织中可能被肿瘤细胞利用而形成免疫逃逸。其中 PD-1/PD-L1 的研究最成熟并且已经开始应用于临床。PD-1/PD-L1 抑制剂能够解除肿瘤免疫逃逸, 增强免疫系统杀伤肿瘤的能力^[19]。而 PARP 抑制剂作用于基因组不稳定和突变的肿瘤, 使得肿瘤细胞凋亡。与此同时, PARP 抑制剂还能增强免疫治疗前的突变负荷^[20]。因此, 两者协同作用可能增加肿瘤杀伤效应。

2 PARP 抑制剂的不良反应

临床上即使严格遵循用药指征、根据药物指导用药, 但也会有部分患者出现不良反应, 也是调整剂量、中断和停药的最大原因, 恶心及贫血是最常见的不良反应, 还会出现一些较为罕见的不良反应, 如神经系统、呼吸系统、肌肉骨骼系统、皮肤系统和心血管系统等^[6-21]。

3 纳米材料联合应用的研究进展

为了克服化疗药物所带来的不良反应, 纳米材料以其靶向性强、增强生物溶解度、增强免疫、克服耐药的特性成为近年来的研究热点。已有研究表明, 在纳米材料参与联合治疗的基础实验中, 在三阴性乳腺癌^[22]、宫颈癌^[23]、肝细胞癌^[3, 24]、前列腺癌^[25]等实体瘤细胞中均取得了显著成效。

纳米粒子作为一种独特的药物传递平台, 近年来在抗癌药物传递中的潜在用途开展了广泛研究^[26]。纳米粒子可以通过多种方式制作模型, 以增加药物封装密闭能力, 并且配备多种功能, 以提高药物在肿瘤环境中的活性。此外, 纳米颗粒也可以释放水溶性差的药物, 并且提供持续释放药物的特性以延长其在循环中的药物浓度^[27]。如口服给药的药物大部分经过肝脏被降解, 导致药物在到达病灶之前已经低于最佳血药浓度, 但纳米粒子的出现, 就可以将其装载在专门设计的纳米颗粒中进行输送, 达到最佳血药浓度的同时, 使其在血液循环中循环更长时间, 导致肿瘤积聚增加, 达到更加理想的抗肿瘤作用。目前, 许多纳米粒子正在临床试验中进行研究, 而少数纳米粒子已被临床批准用于化疗。随着纳米材料研究的进展, PARP 抑制剂与纳米材料联合抗肿瘤的治疗模式也随之提出, 其强强联合的治疗效果也在部分恶性肿瘤中得到验证。

4 纳米 PARP 抑制剂的应用

4.1 胰腺癌

一项研究^[28]结果表明,一种自组装两亲肽纳米颗粒(GENP),共同传送奥拉帕利和吉西他滨联合治疗 BRCA 突变型胰腺癌。GENP 表现出相对稳定、包封率高的特性,能在肿瘤环境中协同释放两种药物。在荷瘤动物良好的体外条件下,吉西他滨和奥拉帕利不仅能表现出较强的协同作用,增强抗肿瘤效应,此外延长了两种药物的半衰期,使其以最佳的治疗比例积聚在肿瘤组织中,在增强靶向治疗、降低不良反应的同时达到强效的抗肿瘤作用。

4.2 乳腺癌

Zhang 等^[29]研发了一种纳米复合物,将他唑帕利包裹到纳米脂质体中(NanoTLZ)。其研究结果显示,以纳米材料载药的联合治疗 BRCA 基因缺陷小鼠,延长了小鼠无进展生存期(median disease-free survival, PFS)和总生存期(median overall survival, OS)。由于高渗透长滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)效应,纳米载体在 BRCA 基因缺陷小鼠的肿瘤中积聚,克服了口服给药靶向性弱的特点,大幅提高了靶向肿瘤的特异性,与游离他唑帕利用药结果相比,NanoTLZ 抗肿瘤作用得到提高,在很大程度上抑制了肿瘤增长。若在人类中观察到类似的 EPR 效应,通过使用纳米颗粒制剂对他唑帕利的改善可以带来更好的治疗结果,并提高乳腺癌患者在治疗期间的生存质量。与此同时,NanoTLZ 还可调节实验组小鼠体内免疫状态,增强免疫系统调节能力,多方面提高抗癌作用。Eskiler 等^[30]也曾证明他拉帕唑固体脂质纳米粒(SLNS),在 BRCA1 突变的敏感和耐药的 TNBC(三阴性乳腺癌)细胞中,具有很强的合成致死治疗潜力。

4.3 前列腺癌

一项研究^[31]证明具有 Pten/Trp53 缺陷的晚期前列腺癌小鼠在接受纳米奥拉帕利治疗后,增强了对放疗的敏感性。脂质体纳米材料的使用提高奥拉帕利的生物利用率,克服了口服给药所导致的药代动力学问题。该研究证明,与口服奥拉帕利相比,静脉注射纳米奥拉帕利可显著抑制肿瘤生长。纳米奥拉帕利预处理 3 种耐辐射前列腺癌细胞系(LNCaP、PC-3 和 FKO1),增强了肿瘤细胞 DNA 损伤,并显示出对辐射的敏感性增加。

4.4 卵巢癌

晚期高级别浆液性卵巢癌(HGSOC)是发达国家妇科癌症死亡的主要原因,5 年生存率较低。一项研究发明了一种靶向给药的方法来攻克卵巢癌肿瘤细胞耐药的难题^[32]。该研究提出新型静电逐层(LBL)脂质

体纳米颗粒(NPs),其表面涂有透明质酸涂层,可以对具有 CD44 受体的 HGSOC 细胞靶向治疗,纳米颗粒中按比例包裹(64%)和奥拉帕利(26%)或他拉唑帕利(21%)。由于纳米颗粒的结构特性,延长了化疗药物及 PARP 抑制剂的循环半衰期、延长其持续释放药物时间,并且能够靶向传递药物至 HGSOC 细胞,同时与游离药物相比,达到减少肿瘤转移、减轻全身毒性、延长患者生存期的效果。

Baldwin 等^[33]研制了一种纳米奥拉帕利复合物(Nano Oraparib),在 4 种不同的卵巢癌细胞系中进行测试时,证实了纳米奥拉帕利与游离奥拉帕利同样有效。在播散性腹膜恶性肿瘤动物模型,纳米奥拉帕利每天通过腹腔注射(IP)给药,而与体外结果一致的是,纳米奥拉帕利比口服奥拉帕利提供了更好的疗效。并且,纳米奥拉帕利可以在给药后 1 h 内进入体循环,并在每天给药后显示出显著的抗肿瘤效应,导致肿瘤细胞的快速死亡。Baldwin 等^[34]将其研制的纳米他拉帕唑(Nano Talazoparib)颗粒作用于小鼠和人 BRCA 细胞,研究结果显示肿瘤细胞对 Nano Talazoparib 更敏感,与 Nano Oraparib 相比,IC₅₀ 值降低了 10 倍。此外,在腹腔注射的小鼠上测试治疗效果,纳米他唑巴利延缓了疾病的进展,并显著减少腹水的形成。

4.5 尤文氏肉瘤

他唑帕利布与替莫唑胺联合治疗尤文肉瘤非常有效。然而,此种联合是有毒的,与他唑巴不同,纳米他唑巴表现出低毒性和延长药物半衰期的特点,并且有助于提高替莫唑胺在 TC-71 尤文肉瘤荷瘤中的应答率^[35]。

4.6 肺癌

Gonzales 等^[36]将纳米乳液包封被荧光标记的 Olaparib(OLA-FL),形成纳米颗粒复合物。将其通过静脉注射于人小细胞肺癌(SCLC)小鼠皮下,形成荷植瘤模型(H-69 和 H-82)。根据相关生物分布和组织学研究表明,该纳米乳剂可以将 OLA-FL 靶向地运送至肿瘤细胞核中。因此,OLA-FL 展示出一种潜在的治疗纳米颗粒的新平台,不仅可以用于治疗,也可用于体内 PARP 抑制剂的成像。此研究解决了药物因分子形式过小而导致药代动力学过快的问题,解除了该药物临床潜力的限制,从而增强了药效。

5 结语

恶性肿瘤是当今社会需要克服的重点难题,而 PARP 抑制剂与纳米材料的联合应用为靶向精准治疗模式带来新希望。纳米材料不仅可以将药物输送至肿瘤组织,降低毒性,减少不良反应,在与 PARP 抑制剂联合后,以其良好的封闭性使 PARP 抑制剂不被降解,延长药物的半衰期、增加生物溶解度,扩大载药量。

与口服 PARP 抑制剂不同, 纳米药物是通过腹腔注射或静脉注射给药, 这些给药途径提高了所需剂量药物的生物利用度。纳米药物的另一个优点是更长的血液循环时间和由于肿瘤摄取增加而减少的非靶向毒性。

随着医学发展, PARP 抑制适应证可能会更宽, 由 BRCA1/2 基因突变扩展为 HRD, 用于其他基因缺陷所致恶性疾病的治疗。目前, PARP 抑制剂与纳米材料的联合治疗作用仅在部分恶性肿瘤领域中得到验证, 而其中关于 BRCA 基因突变的乳腺癌领域居多, 同时与 BRCA 基因突变密切相关的卵巢癌患者是否获益仍是难题。就目前而言, 纳米材料仍有更多特性未被研发, 若将其靶向性、诊疗机制、改善耐药、增强免疫功能的特性与 PARP 抑制剂结合起来, 达到优势互补的效果, 将为广大恶性肿瘤患者带来新的希望。

参考文献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1):19-28.
- [2] Wurster S, Hennes F, Parpys AC, et al. PARP1 inhibition radiosensitizes HNSCC cells deficient in homologous recombination by disabling the DNA replication fork elongation response[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9):9732-9741.
- [3] Hefnawy A, Khalil IH, Arafa K, et al. Dual-ligand functionalized core-shell chitosan-based nanocarrier for hepatocellular carcinoma-targeted drug delivery[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, (15):821-837.
- [4] Gholami A, Mousavi SM, Hashemi SA, et al. Current trends in chemical modifications of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery in cancer chemotherapy[J]. *Drug Metab Rev*, 2020, 52(1):205-224.
- [5] Ma T, Liu Y, Wu Q, et al. Quercetin-modified metal-organic frameworks for dual sensitization of radiotherapy in tumor tissues by inhibiting the carbonic anhydrase IX[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(4):4209-4219.
- [6] Wang Y, Luo W, Wang Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2019, 81:102651.
- [7] Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(362):362ps17.
- [8] Ronson GE, Piberger AL, Higgs MR, et al. PARP1 and PARP2 stabilise replication forks at base excision repair intermediates through Fbh1-dependent Rad51 regulation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):746.
- [9] Singh JK, van Attikum H. DNA double-strand break repair: Putting zinc fingers on the sore spot[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 113:65-74.
- [10] Vanacker H, Romeo C, Ray-Coquard I. Current role of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: which poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor and when[J]? *Curr Opin Oncol*, 2019, 31(5):394-403.
- [11] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J]. *Nature*, 2011, 474(7353):609-615.
- [12] Wang Q, Li W, Zhang Y, et al. Androgen receptor regulates a distinct transcription program in androgen-independent prostate cancer[J]. *Cell*, 2009, 138(2):245-256.
- [13] Brenner JC, Ateeq B, Li Y, et al. Mechanistic rationale for inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in ETS gene fusion-positive prostate cancer[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(5):664-678.
- [14] Jelinek MJ, Foster NR, Zoroufy AJ, et al. A phase I trial adding poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor veliparib to induction carboplatin-paclitaxel in patients with head and neck squamous cell carcinoma: Alliance A091101[J]. *Oral Oncol*, 2021, 114:105171.
- [15] Koosha F, Neshasteh-Riz A, Takavar A, et al. The combination of A-966492 and topotecan for effective radiosensitization on glioblastoma spheroids[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(4):1092-1097.
- [16] Vazquez-Ortiz G, Chisholm C, Xu X, et al. Drug repurposing screen identifies lestaurtinib amplifies the ability of the poly (ADP-ribose) polymerase 1 inhibitor AG14361 to kill breast cancer associated gene-1 mutant and wild type breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(3):R67.
- [17] Papadimitriou M, Papadimitriou CA. Antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors in metastatic colorectal cancer: focusing on regorafenib[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(2):567-582.
- [18] Sargazi S, Saravani R, Zavar Reza J, et al. Novel poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, AZD2461, down-regulates VEGF and induces apoptosis in prostate cancer cells[J]. *Iran Biomed J*, 2019, 23(5):312-323.
- [19] Gadducci A, Guerrieri ME. Immune checkpoint inhibitors in gynecological cancers: update of literature and perspectives of clinical research[J]. *Anti Cancer Res*, 2017, 37(11):5955-5965.
- [20] Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, et al. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12):13587-13598.
- [21] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22):2154-2164.
- [22] Yuan SJ, Xu YH, Wang C, et al. Doxorubicin-polyglycerol-nanodiamond conjugate is a cytostatic agent that evades chemoresistance and reverses cancer-induced immunosuppression in triple-negative breast cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1):110.
- [23] Chen YP, Liu YW, Lee D, et al. Biodegradable andrographolide-eluting nanofibrous membranes for the treatment of cervical cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14:421-429.
- [24] Ménard M, Meyer F, Affolter-Zbaraszcuk C, et al. Design of hybrid protein-coated magnetic core-mesoporous silica shell nanocomposites for MRI and drug release assessed in a 3D tumor cell model[J]. *Nanotechnology*, 2019, 30(17):174001.
- [25] Pitek AS, Hu H, Shukla S, et al. Cancer theranostic applications of albumin-coated tobacco mosaic virus nanoparticles[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(46):39468-39477.
- [26] White BD, Duan C, Townley HE. Nanoparticle activation methods in cancer treatment[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(5):202.
- [27] Ventola CL. The nanomedicine revolution: part 1: emerging concepts[J]. *PT*, 2012, 37(9):512-525.
- [28] Du C, Qi Y, Zhang Y, 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.
- [29] Zhang D, Baldwin P, Leal AS, et al. A nano-liposome formulation of the PARP inhibitor Talazoparib enhances treatment efficacy and modulates immune cell populations in mammary tumors of BRCA-deficient mice[J]. *Theranostics*, 2019, 9(21):6224-6238.
- [30] Eskiler GG, Cecener G, Egeli U, et al. Synthetically lethal BMN 673 (talazoparib) loaded solid lipid nanoparticles for BRCA1 mutant triple negative breast cancer[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(11):218.
- [31] van de Ven AL, Tangutoori S, Baldwin P, et al. PTEN/TP53-nanoformulation of olaparib amplifies PARP inhibition and sensitizes deficient prostate cancer to radiation[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(7):1279-1289.
- [32] Mensah LB, Morton SW, Li J, et al. Layer-by-layer nanoparticles for novel delivery of cisplatin and PARP inhibitors for platinum-based drug resistance therapy in ovarian cancer[J]. *Bioeng Transl Med*, 2019, 4(2):e10131.
- [33] Baldwin P, Ohman AW, Tangutoori S, et al. Intraperitoneal delivery of NanoOlaparib for disseminated late-stage cancer treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, (13):8063-8074.
- [34] Baldwin P, Ohman AW, Medina JE, et al. Nanoformulation of talazoparib delays tumor progression and ascites formation in a late stage cancer model[J]. *Front Oncol*, 2019, (9):353.
- [35] Baldwin P, Likhovotvorik R, Baig N, et al. Nanoformulation of talazoparib increases maximum tolerated doses in combination with temozolomide for treatment of ewing sarcoma[J]. *Front Oncol*, 2019, (9):1416.
- [36] Gonzales J, Kossatz S, Roberts S, et al. Nanoemulsion-based delivery of fluorescent PARP inhibitors in mouse models of small cell lung cancer[J]. *Bioconjug Chem*, 2018, 29(11):3776-3782.

(2020-11-16 收稿)

(编辑:邢颖 校对:张侃)



作者简介

关玥 专业方向为妇科肿瘤学研究。

E-mail: 18845765393@163.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤临床》文章推荐：日本胰腺协会《胰腺癌临床实践指南（2019）》更新解读

日本胰腺协会《胰腺癌临床实践指南》2019 年版，为该指南第 5 次修订更新。日语版于 2019 年 7 月发布，2020 年 3 月该指南英文版以大纲模式在“Pancreas”杂志线上发表。指南基于诊断和治疗两大方面，整合为 6 个板块进行详述，分别为胰腺癌的诊断、可切除性胰腺癌的治疗、交界可切除胰腺癌的治疗、局部进展期胰腺癌的治疗、胰腺癌合并远处转移的治疗、支持与姑息治疗。为此，2021 年第 48 卷第 7 期《中国肿瘤临床》刊发了由北京大学第一医院普通外科杨尹默教授撰写的《日本胰腺协会〈胰腺癌临床实践指南（2019）〉更新解读》一文，该指南结合最新文献，在诊断与治疗流程等方面，提出了较为权威的推荐意见，体现出胰腺癌的治疗现状与研究进展。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公众号（扫描文章下方二维码）查看。

