

负载紫杉醇的聚乳酸纳米纤维对宫颈癌的抑制作用

李蜀凤¹ 刘大兴² 郑勇辉² 岳 瑛^{1**} 黄宇彬² 景遐斌^{2**}

(¹吉林大学第一医院 长春 130021)

(²中国科学院应用化学研究所 高分子物理和化学国家重点实验室 长春 130022)

摘 要 从细胞水平和动物模型两个层次上研究了负载紫杉醇的聚乳酸纤维毡诱导 U14 宫颈癌细胞凋亡和抑制小鼠 U14 皮下移植瘤生长的能力. 将 U14 细胞在纤维毡存在下孵育 48 h, 经 Annexin V-FITC 及 PI 双染后行流式细胞分析. 结果表明, 载药纤维(折合紫杉醇浓度 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$)组总凋亡细胞比例(25.6%)明显高于对照组(1.0%)和未载药纤维组(1.5%). 建立 U14 宫颈癌皮下移植瘤小鼠模型, 将其随机分为 3 组. A 组为对照组, 不做任何处理. B、C 组小鼠以纳米纤维毡覆盖于肿瘤表面, 覆盖率约为 70% ~ 75%. 其中 B 组纤维毡为纳米聚乳酸电纺丝纤维, 不载药, C 组为同种材料纤维毡, 载有 33 wt% 紫杉醇. 经处理后第 7、14 天每组各处死动物 5 ~ 7 只, 剥离肿瘤, 照相, 称重, 计算抑瘤率. 结果表明, 载药纤维对 U14 宫颈癌皮下移植瘤有明显抑制作用(48% ~ 56%). 用未载药聚乳酸纤维包裹肿瘤表面, 肿瘤质量与对照组无显著差别, 说明聚乳酸纤维本身对肿瘤没有抑制作用, 载药纤维组所观察到的抑瘤效果为紫杉醇从纤维毡中释放所致.

关键词 U14 宫颈癌, 聚乳酸纳米纤维毡, 紫杉醇, 细胞凋亡

宫颈癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在全球女性恶性肿瘤中, 发病率仅次于乳腺癌. 传统的观点认为, 宫颈癌属于化疗不敏感肿瘤, 治疗方法以手术和放疗为主. 但近年来大量的临床实践和肿瘤细胞学研究显示, 手术和放疗并不能控制和消除亚临床和微小转移病灶. 随着近年新型化疗药物的问世, 给药方法和给药途径的不断改善, 化疗已成为治疗宫颈癌的重要手段之一, 常被用来缩小病灶的体积, 以便实施手术切除. 紫杉醇(paclitaxel, 以下简作 PTX)是从红豆杉科红豆杉属植物的树皮中提取到的二萜类化合物, 是几年来广泛应用于临床的一线化疗药^[1~7]. 其作用机制是促进肿瘤细胞内微管蛋白的聚合, 抑制微管的解聚, 从而抑制细胞有丝分裂, 使细胞阻滞于 G2/M 期, 造成细胞凋亡^[8~11]. 在临床上, 紫杉醇已经被用来对晚期宫颈癌患者进行手术前化疗, 以便将病灶缩小到适宜手术的大小. 但是紫杉醇严重的过敏反应和对其它器官的伤害, 有的病人承受不了. 至今尚少见用紫杉醇对宫颈癌进行局部化疗的报道.

电纺丝纤维作为一种全新的药物载体, 近年被用于抗癌药物的担载和控制释放, 简称“超细

纤维药物剂型”^[12~14]. 用生物降解高分子制成的纤维毡, 在体内完全降解和吸收, 不留残余, 没有毒副作用, 特别是聚乳酸, 经体内降解形成的乳酸参与人体三酸循环, 最终变成 CO_2 和水, 已经被美国 FDA 和中国 SFDA 批准在人体内使用. 电纺丝纤维毡比较柔软, 外观和手感与面巾纸相仿, 可以根据需要取用, 并且有足够的强度和韧性进行折叠和包裹. 如果药物在纤维中分布均匀, 即使载药量较高, 也可以有较理想的缓释效应和释放动力学^[15~17], 对于全身用药毒副反应严重的抗癌药, 例如紫杉醇, 采用局部给药更适合, 因而纤维毡剂型有望用于此类抗癌药的局部化疗.

本文的最终目的是使用载有紫杉醇的聚乳酸纤维毡进行肿瘤术后的局部化疗, 即将载药纤维填充在肿瘤切除所形成的空穴内, 抗癌药从纤维中缓慢释放出来, 杀灭病灶附近残留的癌细胞. 这种术后化疗方法, 载药纤维毡在肿瘤切除之后植入, 不增加手术难度, 药物的释放持续较长的时间, 不需要频繁给药. 药物释放过程中或释放之后, 纤维载体自动降解、消失, 不留后患. 由于是局部给药, 局部药物浓度可以很高也不造成全身毒性. 不使用聚氧乙烯蓖麻油溶媒, 不会有常规紫杉

* 2012-03-12 收稿, 2012-03-17 修稿; 国家自然科学基金(基金号 21174143 和 51103148)项目资助.

** 通讯联系人, E-mail: yying@126.com; xbjing@ciac.jl.cn

doi:10.3724/SP.J.1105.2012.12066

醇制剂的过敏反应.

为了考察这种载药纤维毡局部给药的可行性,本文从细胞水平和肿瘤模型两个层次上研究了载紫杉醇纤维毡对 U14 宫颈癌细胞和皮下移植瘤的抑制作用.

1 实验部分

1.1 实验材料

balb-c 雌性小鼠 60 只,体重为 18 ~ 20 g,鼠龄 50 ~ 60 天,购自长春生物制品研究所,许可证号为 SCSC(吉)2011-0003. 在吉林大学 SPF 级动物房适应性饲养,所有动物等同自由饮水、摄食. 饲养观察室保持 20 ~ 24℃,相对湿度为 70% ~ 80%. U14 宫颈癌细胞购自中国医学科学院北京协和医学部. 流式细胞仪购自美国 BD 公司,型号 FACSCalibur. 紫杉醇原料药购自重庆美联制药有限公司,纯度 99.5%. 试验用 PLLA 纳米纤维毡,中国科学院长春应用化学研究所 Jing 课题组纺制^[18~21],厚度约 2.5 mm. 紫杉醇载药量 0% 简称为“未载药纤维”(fiber-only),纤维直径约 230 nm,含紫杉醇 33 wt% 简称为“载药纤维”(fiber-PTX),纤维直径约 190 nm. 这 2 种样品的 SEM 照片见图 1,可见纤维表面比较光滑,看不到紫杉醇在纤维表面析出和聚集.

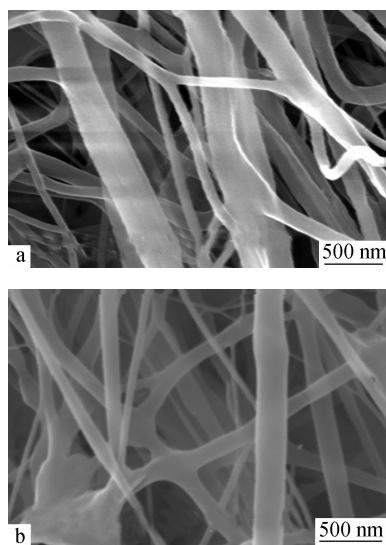


Fig. 1 SEM images of the electrospun polylactide ultrafine fibers: (a) fiber-only and (b) fiber-PTX (33 wt%)

1.2 细胞培养

U14 宫颈癌细胞常规培养于高糖 DMEM 培养液中(含 10% 胎牛血清,50 U/mL 青霉素,50 μg/mL 链霉素),细胞培养在 37℃,饱和湿度,

5% CO₂ 的培养箱中进行.

1.3 Annexin V-FITC/PI 双染法

消化细胞以 5×10^5 个/mL 的密度接种于 50 cm² 培养瓶,24 h 换培养液. 将纤维毡剪成不同面积的小片,紫外照射 2 h 后,加入接种有 U14 细胞的 6 孔板中,折合紫杉醇的加入量分别为 0,40 μg/mL. 孵育 48 h 后,收集各孔细胞,用 PBS 洗涤 2 次后,将细胞重悬于 500 μL 的结合缓冲液中,然后加入 PI 染液 6 μL,5 min 后加入 Annexin V-FITC 染液 3 μL,避光反应 15 min,过滤,用 BD FACSCalibur 流式细胞仪进行检测. 仪器以未染色细胞调零,以 Annexin V-FITC 及 PI 基准溶液确定阴性阳性边界. 用 Cellquest 软件获取数据,并进行数据分析.

采用双参数(FITC 计数和 PI 计数)图示法表示流式细胞分析结果,分成 4 个象限:左下象限(LL),Annexin V-FITC - /PI -,为正常细胞;左上象限(UL),Annexin V-FITC - /PI +,为培养操作过程中出现的机械损伤细胞;右下象限(LR),Annexin V-FITC + /PI -,为早期凋亡细胞,右上象限(UR),Annexin V-FITC + /PI +,为晚期凋亡细胞加机械损伤细胞. 凋亡细胞比例(CAR)计算公式: $CAR = LR + UR(1 - UL/LL)$,括号内表示扣除表观 UR 计数中机械损伤的部分,假定人为造成的机械损伤的比例与健康细胞相同.

1.4 U14 宫颈癌小鼠模型

50 只雌性 balb-c 小鼠,每只于左侧腋下皮下接种 U14 宫颈癌细胞 0.1 mL(含活细胞 1×10^6 个),接种后第 8 日见瘤结节生长,每日测量瘤径. 第 12 日选取肿瘤长径约为 6 ~ 8 mm(瘤体积约为 100 ~ 250 mm³)的成瘤小鼠 37 只,随机分为 3 组. A 组为空白对照组,共 10 只;B 组为未载药纤维组,共 14 只;C 组为载药纤维组,共 13 只. 其中对照组不做任何处理,未载药纤维组和载药纤维组小鼠在局部消毒后以弧形切口切开肿瘤表面皮肤,在不破坏血供的前提下尽可能剥离周围组织,暴露肿瘤瘤体,并用纳米纤维毡覆盖暴露出的肿瘤上下表面,覆盖率约为 70% ~ 75%,然后对合皮肤,缝合创面. 覆盖纤维毡前后的肿瘤照片见图 2. 手术处理后第 7 天和第 14 天,每组各处死动物 5 ~ 7 只,完整分离皮下肿瘤组织,照相,称重,计算肿瘤生长抑制率.

抑瘤率% = $(1 - \text{实验组平均瘤重} / \text{对照组平均瘤重}) \times 100\%$

1.5 统计学分析

检测结果采用 PSS13.0 软件进行统计学处理,各组数据以“平均值±标准偏差”($\bar{X} \pm S$)表示.组间比较用单因素方差检验分析,以 $P < 0.05$ 为显著性标准.

2 结果与讨论

2.1 流式细胞仪检测细胞凋亡

细胞毒性检测是将载药纤维浸没在培养液中,孵育 U14 细胞 48 h,然后用 Annexin V-FITC

和 PI 双染,进行流式细胞分析.与传统的细胞凋亡检测方法如观察凋亡小体、TUNEL 法不同,本文采用 Annexin V-FITC/PI 双染法检测细胞凋亡^[22]. Annexin V-FITC 反映细胞凋亡过程中磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, SP) 从细胞膜内翻转到细胞膜外的变化,而 PI 反映细胞膜的完整性是否受到破坏,因而两者同时使用,可测定凋亡细胞的比例,并可区分早期凋亡和晚期凋亡,还能区分主动凋亡和外来损伤^[23].

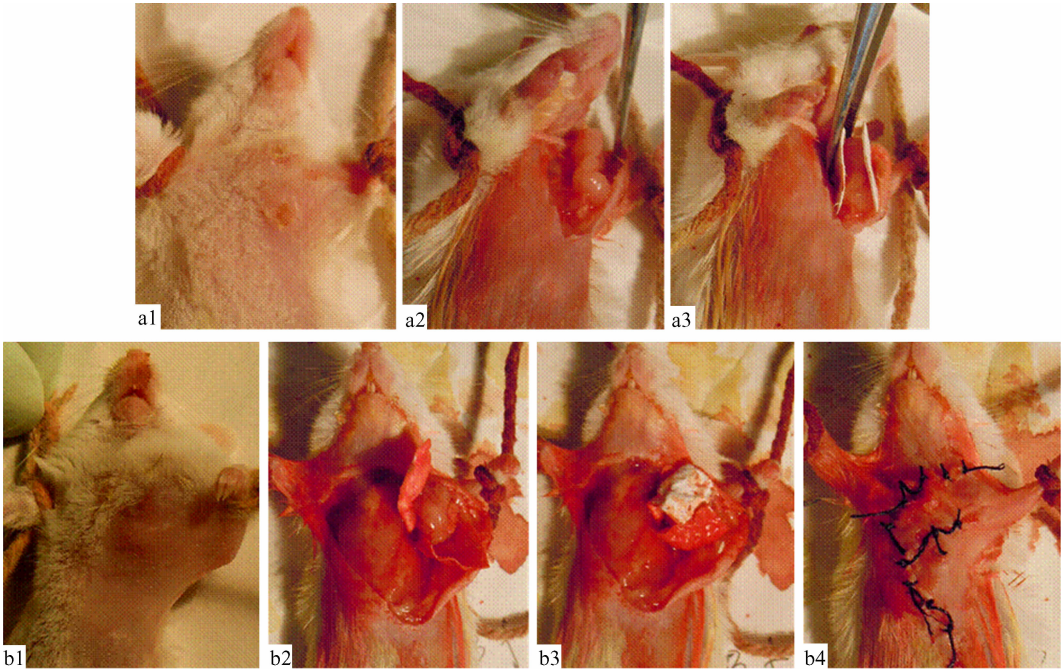


Fig. 2 Operation procedures of tumor wrapping with electrospun fiber mats
a) For long tumors: (1) before operation, (2) the tumor is separated from surrounding tissues, (3) two pieces of fiber mats were used to wrap the tumor; (b) For round tumors: (1) before operation, (2) the tumor is separated from surrounding tissues and two pieces of fiber mats are put underneath, (3) the fiber mats were allowed to wrap the tumor, (4) after skin closure and sewing.

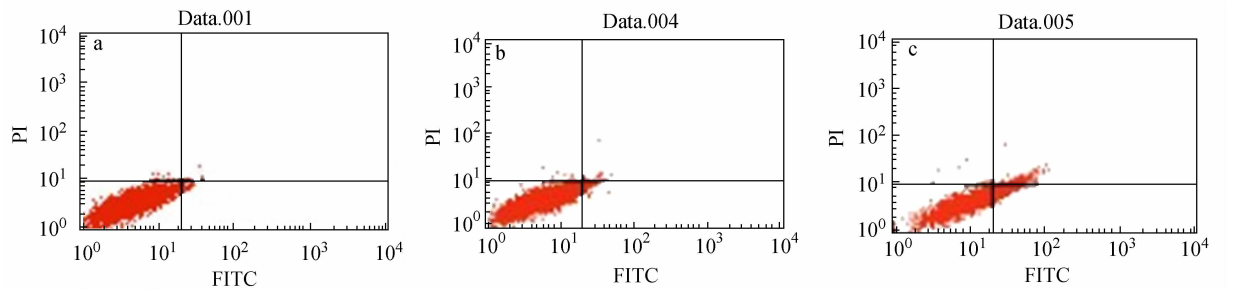


Fig. 3 Two-parameter histograms of flow cytometric results for control group (a), fiber-only group (b) and fiber-PTX group (c = 40 $\mu\text{g/mL}$)

流式细胞仪测定结果见图 3.采用 1.3 节所述对双染结果的判定方法,计算出各组细胞的凋亡比例 CAR(%),见表 1. U14 细胞孵育 48 h,对照组和未载药纤维毡细胞的 CAR 很低,只有

1.0% 至 1.5%,而载药纤维组的 CAR 高达 25.6%,与前两组间有统计学显著差异 ($P < 0.05$).可见本实验中机械损伤等原因引起细胞坏死的比例是很低的;未载药纤维没有表现

出细胞毒性,不影响 U14 细胞的生长和繁殖;载药纤维(折合紫杉醇 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$)存在下孵育 48 h 后, U14 细胞的早期凋亡比例为 20.5%,晚期凋亡比例为 5.1%。一方面,细胞凋亡比例远高于对照组和未载药纤维组,说明纤维中搭载的紫杉醇分子已经从纤维中释放到培养液中,发挥了杀灭 U14 细胞的作用;另一方面,所测得的 CAR 数值不太高,而且对 CAR 的贡献主要来自早期凋亡(LR),说明在本实验条件下,紫杉醇在 48 h 内的释放数量是有限的,表现出了载药纤维的缓释作用。基于这个结果,我们进一步开展了体内抑瘤实验研究。

Table 1 Results of flow cytometric analysis of U14 cells treated for 48 h

Groups	PTX	LL	UL	LR	UR	CAR
	(wt%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
A: control	—	98.8	0.2	0.6	0.4	1.0
B: fiber-only	0	98.0	0.5	1.0	0.5	1.5
C: fiber-PTX	40	74.2	0.2	20.5	5.1	25.6*

* $P < 0.05$ compared to group A or group B

2.2 体内抑瘤实验

本实验的肿瘤模型不是原位的宫颈癌,而是皮下的移植宫颈癌。同原位模型相比,移植模型比较容易制作,也便于手术操作和术后观察。在实际操作中我们发现,皮下瘤与周围组织的粘连不严重,容易剥离,纤维毡包裹相对容易。对皮下模型,我们没有采用“先切除后填充”的方法,而是剥离肿瘤后用纤维毡包裹。这样做的目的是排除“切除”的贡献,所观察到的抑瘤效果可以完全归结于载药纤维毡的贡献。用未载药的纤维毡做对照,目的是区分纤维毡本身和其中的药物对抑瘤效应的贡献。

皮下注射 U14 细胞后第 8 天,每个小鼠左侧腋下皮下均有单灶或团状肿块生长。植入载药纤维毡后两日内瘤体及周围组织呈现轻微肿胀,小鼠活动量减少,毛色灰暗,饮食饮水明显减少,3~5 天后逐渐恢复。第 7~9 天肿胀消除,创口基本愈合,体质量及活动量有所下降;皮毛失去光

泽,腋下肿瘤逐渐增大。对照组前 10 天未见明显不良反应,之后肿瘤生长速度加快,多数肿瘤高度超过腿长,小鼠行走受阻。目测和瘤体直径体外测量均表明,载药纤维组动物的肿瘤体积明显小于对照组和未载药纤维组。

在进行载药纤维处理后第 7、14 天分别处死半数小鼠,仔细剥离瘤组织,照相(图 4),称重,计算抑瘤率(TIR),数据见表 2。虽然对照组动物未经过任何处理,而未载药纤维组动物经过了麻醉、切开、肿瘤剥离、纤维毡包裹和缝合等过程,但结果显示对照组和未载药纤维组动物的平均瘤重基本相同,说明手术过程及纤维毡本身对 U14 肿瘤的生长无明显抑制作用。载药纤维组表现出明显的瘤肿抑制作用,与对照组相比,平均肿瘤重量有显著差异($P < 0.05$),第 7 天和第 14 天的抑瘤率分别 47.8% 和 56.0%。从以上结果得出一个结论,载有紫杉醇的聚乳酸纤维毡包裹 U14 肿瘤,对其生长有明显抑制作用,这个抑制作用归因于紫杉醇分子从纤维毡中释放出来,并且扩散进入了肿瘤组织和肿瘤细胞。

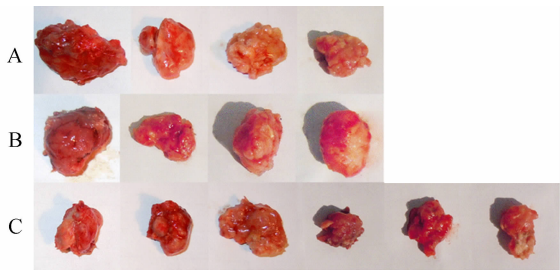


Fig. 4 Photographs of isolated tumors of control group (A), fiber-only group (B) and fiber-PTX group (C) 14 days after the surgery

在剥离瘤体的过程中,我们仔细观察了瘤体表面纤维层的变化情况。第 7 天时,瘤体表面纤维层基本完整,外观呈乳白色,纤维毡形状和位置基本保持,未发现明显位移和脱落,纤维毡与瘤体及皮肤之间均易分离,纤维毡厚度无明显变化,表面可见黏性组织渗出液。第 14 天的时候,可能由于纤维毡与皮肤间的粘连比与瘤体间的粘连多一点,加上皮肤本身菲薄,部分纤维毡随皮肤剥离,

Table 2 Tumor weights (W) and tumor inhibition rates (TIR) ($\bar{X} \pm S$)

Groups	Day 7			Day 14		
	n	Weight (g)	TIR (%)	n	Weight (g)	TIR (%)
A: Control	5	2.85 $\pm$ 1.57	—	5	5.46 $\pm$ 2.20	—
B: Fiber-only	7	2.98 $\pm$ 1.13	-4.0	7	5.65 $\pm$ 2.10	-3.0
C: Fiber-PTX	7	1.49 $\pm$ 0.36*	47.8	6	2.40 $\pm$ 0.35*	56.0

* Compared to group A or group B, $P < 0.05$

剥离的纤维毡呈乳黄色,表面明显有组织附着,部分纤维毡的边缘处出现降解及膜破碎的现象. 这些现象提示我们,载药纤维毡植入后与机体组织和体液直接接触,发生了明显的相互作用. 首先是机体对纤维毡的排异反应,即组织液浸润纤维毡,其中的炎性细胞(中性粒细胞、巨噬细胞等)甚至成纤维细胞在纤维表面聚集生长,这可能是造成粘连的主要原因;其次是聚乳酸纤维中的紫杉醇通过扩散从纤维毡中释放出来,直接进入肿瘤组织和肿瘤细胞,杀灭肿瘤细胞,载药纤维毡在 7 天和 14 天的抑瘤效应,主要来自这些扩散释放的紫杉醇;最后,纤维毡和瘤体之间新形成的组织,对紫杉醇的释放来说,可能有阻隔和促进的双重作用. 阻断又表现为两个方面,一方面,随着新生层的增厚,由纤维毡向瘤体释放紫杉醇的速度有所下降,另一方面由纤维毡向正常组织一侧释放紫杉醇的速度下降更多(此侧粘连多,组织厚),因而总的效果是紫杉醇向瘤体一侧释放为主. 促进作用源自体液中的蛋白酶对聚乳酸纤维降解的催化作用,聚乳酸的降解会加速紫杉醇的释放,弥补纤维中药物总量减少造成的释放速度降低. 显然,这两种因素的综合作用,会造成面向瘤体的释放,并且是较长时间的释放和全部药物的最终完全释放,从而形成载药纤维毡在一段时期内稳定有效的抑瘤作用.

这里必须指出,本次实验是在肿瘤组织未切

除的条件下进行的,这与在临床中“先切除后化疗”相比,抑瘤的难度相对更大. 因此由上述结果不难推论,使用载药纤维毡进行肿瘤术后的化疗,可能会产生较好的治疗效果. 实验中观察到,因手术的因素实验动物需要 8 ~ 10 天的恢复期,这在临床上是能够接受的. 如能在肿瘤切除后局部置入纤维毡,对宫颈癌的预后将大有好处,建议在经过进一步试验后在临床推广应用. 因宫颈癌可从阴道直接触及,故在宫颈局部植入载药纤维毡在技术上很容易实现. 通过这种经阴道给药的方法,无需创伤性的手术,有可能实现宫颈癌的术前局部化疗,并可避免目前全身用药产生的严重的不良反应. 这有待于我们进一步的研究.

3 结论

综上所述,我们利用电纺丝技术制备了紫杉醇负载量达 33% 的超细聚乳酸纤维毡. 在紫杉醇/聚乳酸超细纤维药存在下孵育 U14 宫颈癌细胞,细胞有明显凋亡现象,验证了载药纤维毡对宫颈癌 U14 细胞的体外增殖有明显抑制作用,用它包裹 balb-c 小鼠皮下的移植瘤体,对瘤体生长也有良好抑制作用. 而聚乳酸纤维本身对肿瘤没有抑制作用,载药纤维组所观察到的抑瘤效果为紫杉醇从纤维毡中释放所致. 因此该载药纤维有望用于对 U14 宫颈癌的术前局部化疗或术后局部化疗.

REFERENCES

1 Papadimitriou C A, Mouloupoulos L A, Vlahos G, Voulgaris Z, Kiosses E, Georgoulas N, Gika D, Diakomanolis E, Michalas S, Dimopoulos M A. Cancer, 2000, 89 (7) : 1547 ~ 1554

2 Hiramatsu H P, Kikuchi Y, Seto H, Nagata I. Anticancer Drugs, 2000, 11 (7) : 573 ~ 578

3 Gemignani M L, Hensley M L, Cohen R, Venkatraman E, Saigo P E, Barakat R R. Gynecol Oncol, 2001, 80 (1) : 16 ~ 20

4 Lluch A, Ojeda B, Colomer R, Barnadas A, Massuti B, Casado A, Angeles C, Maroto P. Cancer, 2000, 89 (11) : 2169 ~ 2175

5 Wani M C, Taylor H L, Wall M E, Coggon P, Mc Phail A T. J Am Chem Soc, 1971, 93: 2325

6 Hamel E, Lin C M, Johns D G. Cancer Treat Rep, 1982, 66: 1381 ~ 1386

7 McGuire W P, Rowinsky E K. Paclitaxel in Cancer Treatment. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker Inc, 1995. 201 ~ 221

8 Long H J. Mayo Clinic Proc, 1994, 69 (4) : 341 ~ 345

9 Kumar N. J Biol Chem, 1981, 251: 10435 ~ 10441

10 Bhalla K, Ibrado A M, Tourkina E, Tang C, Mahoney M E, Huang Y. Leukemia, 1993, 7 (4) : 563 ~ 568

11 Pucci B, Bellincampi L, Tafani M, Masciullo V, Melino G, Giordano A. Exp Cell Res, 1999, 252: 134 ~ 143

12 Lee J, Cho E C, Cho K. J Control Release, 2004, 94 (2-3) : 323 ~ 335

13 Riley T, Heald C R, Stolnik S, Garnett M C, Illum L, Davis S S. Langmuir, 2003, 19 (20) : 8428 ~ 8435

14 Li Yan (李岩), Huang Zhengming (黄争鸣). Polymer Bulletin (高分子通报), 2006, 6 (1) : 12 ~ 19

15 Xu X, Chen X, Xu X, Lu T, Wang X, Yang L, Jing X. J Control Release, 2006, 114 (3) : 307 ~ 316

16 Xu X, Chen X, Ma P, Wang X, Jing X. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70 (1) : 165 ~ 170

17 Xu X, Chen X, Wang Z, Jing X. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 72 (1) : 18 ~ 25

- 18 Zeng J, Xu X, Chen X, Liang Q, Bian X, Yang L, Jing X. *J Control Release*, 2003, 92(3): 227 ~ 231
- 19 Xu X, Yang L, Xu X, Wang X, Chen X, Liang Q, Zeng J, Jing X. *J Control Release*, 2005, 108(1): 33 ~ 42
- 20 Zeng J, Yang L, Liang Q, Zhang X, Guan H, Xu X, Chen X, Jing X. *J Control Release*, 2005, 105(1-2): 43 ~ 51
- 21 Xu X, Zhuang X, Chen X, Wang X, Yang L, Jing X. *Macromol Rapid Commun*, 2006, 27(19): 1637 ~ 1642
- 22 Koopman G, Reutelingsperger C P M, Kuijten G A M, Keehnen R M J, Pals S T, van Oers M H J. *Blood*, 1994, 84(5): 1415 ~ 1420
- 23 Zheng Junlian (郑骏年), Xie Shuliang (谢叔良), Chen Jiacheng(陈家存), Huang Jian(黄健). *Chin J Immun(中国免疫学杂志)*. 1999, 15(10): 467 ~ 469

INHIBITORY EFFECTS OF PACLITAXEL-LOADED PLA NANOFIBERS AGAINST MICE CERVICAL CANCERS

Shu-feng Li¹, Da-xing Liu², Yong-hui Zheng², Ying Yue¹,
Yu-bin Huang², Xia-bin Jing²

(¹ First Hospital of Jilin University, Changchun 130021)

(² Polymer Physics and Chemistry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022)

Abstract To verify the feasibility of using drug-loaded ultrafine fibers in local chemotherapy of cancers, ability of the paclitaxel (PTX)-loaded polylactide (PLA) fiber mats to induce cell apoptosis of U14 cervical cancer cells and to inhibit the growth of the xenograft U14 cervical cancers was examined. The U14 cells were incubated for 48 h in the presence of the fiber mats, and the cell apoptosis rate (CAR) was evaluated by flow cytometry (FC) with Annexin V-FITC and PI double staining. The FC results showed that after 48 h incubation in the presence of PTX-loaded fibers (equivalent PTX content 40 $\mu\text{g/mL}$), the total CAR (25.6%) was significantly higher than the control group (1.0%) and the Fiber-only group (1.5%). U14 cervical cancer models were established in balb-c mice. The tumor body was separated from the surrounding tissues and wrapped with nano-fiber mats in a coverage ratio of 70% ~ 75%. Seven and fourteen days after surgery, 5 ~ 7 animals in each group were sacrificed, and the tumors were separated, cut down, photographed and weighed. The tumor inhibition rates (TIR) were calculated. The results showed that the PTX-loaded (33 wt%) fiber wrapping led to significant inhibition of the growth of U14 cervical cancers (TIR = 48% ~ 56%). Although the Fiber-only group animals underwent surgery and their tumors were wrapped with the fiber mats, their tumor weights were not significantly different from those of the Control group, indicating that the PLA fibers themselves did not inhibit the tumor growth, and the inhibitory effects observed in the Fiber-PTX group was due to the released PTX from the fibers. In conclusion, the PTX-loaded PLA fiber mats displayed significant inhibition to the xenograft U14 cervical cancers. They are suitable for local chemotherapy of the U14 cervical cancers before and/or after surgery.

Keywords U14 cervical cancer, Polylactide nanofibers, Paclitaxel, Apoptosis