

【 专论 】

多组分纳米平台癌症治疗研究及中药应用

李 想¹, 尹双双¹, 胡高勇¹, 张甜甜¹, 陈鹏程², 于海洋^{3*}

1. 天津中医药大学 中医药研究院, 天津 301617

2. 复旦大学 智能材料与未来能源创新学院, 上海 200438

3. 天津中医药大学 交叉科学研究院, 天津 301617

摘要: 多组分纳米平台是将多种不同的功能组分, 通过物理或化学方法构建于一个纳米载体中, 实现多种功能协同作用的纳米系统。用于癌症治疗的多组分纳米平台通过整合药物、靶向配体、成像探针、响应性材料等多种功能组分, 可以实现对肿瘤的精准诊断与高效协同治疗。近年来构建中药应用的多组分癌症治疗纳米平台成为一个新兴的热点。中药可以通过多种方式参与其中并发挥独特作用, 相关研究也为阐明中药药效机制和中医药现代化提供重要路径。系统综述多组分纳米平台在癌症治疗中的研究进展, 重点阐述其发挥疗效的机制 (包括酶活性催化、调节肿瘤微环境、免疫调控、靶向释放载药及多种物理响应治疗等), 结构组成与载体设计、合成方法及表征手段以及如何与中药结合应用。尽管临床应用仍面临挑战, 但随着材料科学、纳米技术和生物医学的进一步交叉融合, 多组分纳米平台有望为临床癌症治疗提供新的解决方案。

关键词: 多组分纳米平台; 癌症治疗; 靶向递送; 智能响应; 中药药效机制; 中医药现代化

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)06-1857-16

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.06.001

Research on multicomponent nanoplatforams for cancer therapy and application of traditional Chinese medicine

LI Xiang¹, YIN Shuangshuang¹, HU Gaoyong¹, ZHANG Tiantian¹, CHEN Pengcheng², YU Haiyang³

1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. College of Smart Materials and Future Energy, Fudan University, Shanghai 200438, China

3. Institute for Interdisciplinary Sciences, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Multicomponent nanoplatforams are nanosystems constructed by integrating multiple functional components into a single nanocarrier through physical or chemical methods, enabling synergistic functions. For cancer therapy, multicomponent nanoplatforams achieve precise diagnosis and efficient synergistic treatment of tumors by incorporating various functional components such as drugs, targeting ligands, imaging probes, and responsive materials. In recent years, multicomponent cancer-therapy nanoplatforams involving traditional Chinese medicine (TCM) have emerged as a new research hotspot. TCM can participate in these platforms in diverse ways and exert unique effects, providing important pathways for elucidating the pharmacological mechanisms of TCM and promoting the modernization of Chinese medicine. This review systematically summarizes recent advances in multicomponent nanoplatforams for cancer therapy, focusing on their mechanisms of therapeutic effect (including enzyme-mimetic catalysis, tumor microenvironment modulation, immune regulation, targeted drug release, and multiple physically responsive therapies), structural design, synthesis methods, and characterization techniques, as well as how to integrate with TCM for application. Although clinical translation still faces challenges, with further integration of materials science, nanotechnology, and biomedicine, multicomponent nanoplatforams are expected to offer novel solutions for clinical cancer treatment.

Key words: multicomponent nanoplatforam; cancer therapy; targeted delivery; smart response; pharmacological mechanism of

收稿日期: 2026-03-31

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目 (23JCZXC00150, 23JCJQC00040)

作者简介: 李 想, 男, 硕士研究生, 主要从事中药有效成分抗肿瘤研究。E-mail: lixiangii@qq.com

*通信作者: 于海洋, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药抗肿瘤分子药理研究工作。E-mail: hyyu@tjutc.edu.cn

traditional Chinese medicine; modernization of traditional Chinese medicine

恶性肿瘤是全球范围内导致死亡的主要原因之一,传统化疗药物存在靶向性弱、全身不良反应大、易诱导肿瘤产生耐药性等局限性,临床应用受到极大限制。近年来,纳米医学的快速发展为癌症治疗提供了新的策略。其中,多组分纳米平台可将化疗药物、靶向药、免疫调节剂、成像探针、响应性材料等多种功能单元整合到单一纳米载体中,依托各组分协同作用实现增效减毒的一体化治疗效果^[1-2]。通过纳米结构设计,该类平台能够提高药物的稳定性和靶向性,实现在肿瘤部位的精准富集、提高局部药物浓度,增强抗肿瘤疗效的同时,有效降低对正常组织的不良反应。多组分纳米平台的设计理念源于对肿瘤生物学特性的深入理解。肿瘤微环境具有低 pH、高谷胱甘肽浓度、特异性酶高表达、局部缺氧等独有理化特征,为纳米载体的智能响应奠定了理论基础^[3]。同时,肿瘤血管系统的不完整性和淋巴回流障碍所形成的高渗透长滞留(EPR)效应,为纳米粒子依靠尺寸优势实现被动靶向蓄积创造了先天条件^[4]。在此基础上,通过抗体、多肽、底物等配体的主动靶向修饰,可进一步增强纳米平台在肿瘤部位的蓄积^[5]。随着纳米科学的发展,越来越多的先进纳米材料合成方法和表征手段被开发出来,并与生物医药领域结合深度交叉。具备精准结构设计、病灶可控释药特性的纳米递送体系,正推动肿瘤治疗模式发生重大变革。

与此同时,中医药现代研究中陆续发现诸多契合纳米科学规律的生命现象。中药复方多味药材共煎煮过程中,普遍存在自组装超分子行为^[6]:药效成分并非以游离单分子形式存在,而是借助分子间非共价键作用力,自组装形成纳米级胶体颗粒^[7],或交联构筑三维网络结构并形成超分子水凝胶^[8]。碳点作为粒径小于 10 nm 的纳米功能材料,兼具高生物相容性、优异催化活性与荧光光学特性。中药传统炮制素有炭制药材技法,目前多种中药源碳点已被逐步挖掘与系统研究,为阐释传统中医药核心理论提供了全新科学视角^[9]。除炮制入煎的用药形式外,古籍所载部分中药鲜榨取汁入药的传统用法,也难以用单一化学成分理论完整解释,而今可通过外泌体等纳米生物学机制得到合理阐释^[10]。

基于上述中药天然纳米与超分子现象,科研人员围绕中药临床应用瓶颈与基础科研痛点,以研发

安全高效的新型多组分纳米治疗平台为目标,构建了一系列源自中药活性组分或融合中医药理论的精准化、工程化、多组分纳米载药体系。这不仅助力中医药传承创新与现代化发展,也为深入解析中药药效物质基础与作用机制开辟了新的研究路径^[11-14]。鉴于此,本文系统梳理并综述肿瘤治疗多组分纳米平台的核心设计策略,及其在平台构建中的中药应用价值,以期为中医药现代化发展、肿瘤纳米治疗技术的临床转化提供理论依据与实践参考。

1 多组分纳米平台的癌症治疗作用机制

多组分纳米平台是将多种不同功能的组分,集成在同一个纳米级尺度的载体之中。纳米级尺度效应使其具有催化、EPR 效应等独特功能,同时可通过结构精确设计、工程化改造和修饰,进一步赋予多元化生物功能。在癌症治疗领域,多组分纳米平台能够依托多重预设作用机制,高效阻滞肿瘤发展进程。相较于正常机体细胞与组织,肿瘤细胞及肿瘤微环境在生理生化反应^[15]、物质能量代谢^[16]、免疫调控特性^[17]及微环境构造^[18-19]等方面均存在显著特异性,这也为靶向型癌症纳米治疗平台的研发设计提供了重要机制切入点。依托纳米材料自身优异的理化性质,经定向设计与可控制备的多组分纳米平台,可通过多条作用通路协同起效,实现高效抗肿瘤的一体化治疗效果。

1.1 酶活性催化反应

癌症的发生与发展伴随细胞内一系列复杂生化反应,这些生化反应由各种酶催化。多组分纳米平台可通过结构与功能设计赋予类酶催化活性,凭借优异的底物特异性精准调控肿瘤关键生化反应,进而阻滞癌症的演进进程^[20]。例如通过简易溶剂热法合成的三硫化二铈纳米棒,表面包覆树枝状介孔二氧化硅(MSN),然后将纳米二氧化铈(CeO_2)修饰到介孔中。所构建的多组分纳米平台可响应肿瘤微环境弱酸性特征,发挥多重催化效应: Ce^{3+} 高效触发类芬顿反应,生成具有强细胞毒性的羟基自由基($\cdot\text{OH}$); CeO_2 可催化过氧化氢分解为水与氧气,有效缓解肿瘤缺氧微环境; Ce^{4+} 则通过氧化还原反应耗竭细胞内谷胱甘肽(GSH),削弱肿瘤细胞的抗氧化防御体系^[21]。以介孔聚多巴胺(MPDA)为载体负载铁离子与过硫酸铵(APS)所构建的纳米体系中, Fe^{3+} 可消耗肿瘤细胞内高表达的 GSH,

并被还原为 Fe^{2+} ；生成的 Fe^{2+} 进一步与 APS 启动类芬顿反应，释放氧化性更强、半衰期更久的硫酸根自由基，直接杀伤癌细胞^[22]。铜掺杂改性 CeO_2 纳米线可因晶格调控形成大量表面氧空位，进而构建级联催化通路：以超氧阴离子自由基为底物催化生成 H_2O_2 ，再进一步将 H_2O_2 转化为 $\cdot\text{OH}$ ，通过氧化应激途径诱导肿瘤细胞凋亡^[23]。中空硅酸钴纳米颗粒可负载中药活性成分姜黄素，姜黄素既可作为亲核配体与电子供体，显著提升体系类芬顿催化效能；自身又可被催化氧化生成具有强 DNA 毒性的醌甲基自由基。2 种反应形成级联增效效应，互为促进、协同作用，实现配体增强型纳米酶催化抗肿瘤治疗^[24]。

综上，多组分纳米平台的催化抗肿瘤核心机制，主要是模拟并发挥超氧化物歧化酶、过氧化物酶、过氧化氢酶及谷胱甘肽过氧化物酶等多种类酶活性，从改善肿瘤缺氧、产生活性自由基、耗竭胞内抗氧化物质 3 个维度发挥作用，最终诱导肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤增殖与侵袭转移。

1.2 调节肿瘤微环境 pH

与正常组织不同，肿瘤细胞外环境 pH 值为 6.5~6.8，呈明显酸性，这主要是由于肿瘤细胞无氧糖酵解代谢大量生成乳酸所致^[25-26]。纳米治疗平台可被设计成在正常组织和血液（pH=7.35~7.45）中保持稳定，通过 EPR 效应或主动靶向富集于肿瘤区域后，在酸性微环境中触发结构解离、消耗质子，进而实现肿瘤微环境 pH 的正向调控^[27]。碳酸钙、磷酸钙等无机难溶性钙盐是制备 pH 响应纳米载体的优选简易材料。例如以二氧化钛为核，包裹磷酸钙为壳的核-壳结构纳米平台 $\text{TiO}_2@\text{CaP}$ ，其磷酸钙外壳可在肿瘤酸性微环境中发生溶解，一方面提升局部 pH 值，另一方面释放大量 Ca^{2+} 入胞，诱发线粒体功能损伤、打破细胞氧化还原稳态，促进活性氧（ROS）大量蓄积，最终诱导肿瘤细胞凋亡^[28]。基于碳酸钙酸响应特性构建的纳米平台，还可共负载碳酸酐酶抑制剂，通过 CaCO_3 酸解耗酸与抑制胞外氢离子（ H^+ ）转运外排的双重途径，协同上调肿瘤微环境 pH^[29]。层状双氢氧化物（LDH）是由带正电金属氢氧化物层板、层间阴离子及水分子有序构筑的层状无机材料，凭借固有碱性特质与酸响应降解特性，可高效实现肿瘤微环境 pH 的充分调节^[30]。除直接消耗胞外 H^+ 调控 pH 外，纳米治疗平台还可通过结构设计或药物负载，从酸性根源入手消耗、调控乳酸生成与蓄积。例如有研究构建的 $\text{Co}_4\text{N}/\text{C}$ 纳

米酶，依托纳米催化效应可特异性高效氧化乳酸 $\alpha\text{-C-sp-H}$ 键，将其转化为丙酮酸，降低肿瘤微环境乳酸水平并提升 pH^[31]。另有研究利用葡萄糖修饰阳离子树枝状赖氨酸载体，负载靶向乳酸外排关键转运蛋白 4（MCT4）的 siRNA，载体可被肿瘤细胞高效摄取并沉默 MCT4 基因表达，阻断乳酸跨膜外排进程，间接改善肿瘤微环境酸化状态^[32]。

综上，多组分抗肿瘤纳米平台可通过 3 种途径调控肿瘤微环境 pH：一是利用 pH 响应材料或自身碱性特性直接消耗过量 H^+ ；二是凭借纳米酶催化活性降解乳酸；三是负载靶向制剂抑制乳酸与 H^+ 胞外转运。通过上述方式可有效逆转肿瘤微环境酸性特征、阻滞肿瘤进展，同时为联合其他抗肿瘤治疗策略创造良好微环境基础。

1.3 调控肿瘤免疫

肿瘤免疫疗法的开发是人类抗癌史上的一次里程碑事件，其关键在于精准识别并有效调控机体自身的抗肿瘤免疫应答，然而面对免疫细胞无法浸润的“冷肿瘤”仍然效果不佳。借助纳米技术，设计合成的多组分纳米平台可以实现精准递送、调节免疫、多组分协同，解决免疫疗法的痛点，显著提高免疫疗法效果^[33]。

以 ZnS 为基质构建的 $\text{ZnS}@\text{BSA}$ 纳米簇新型纳米平台，可在酸性肿瘤微环境中解离并释放锌离子（ Zn^{2+} ），诱导胞内 ROS 大量生成；同时降解产生的 H_2S 能够特异性抑制肝癌细胞过氧化氢酶活性，进一步加剧 ROS 蓄积，诱发 DNA 损伤并激活环鸟苷酸腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白（cGAS-STING）信号通路。此外， Zn^{2+} 可直接正向调控 cGAS-STING 通路活性，促进树突状细胞抗原呈递能力，促进 CD8^+ T 细胞向肿瘤组织浸润，最终实现抗肿瘤免疫疗效的增强^[34]。经精准工艺制备的 KSNCaHA 纳米平台，可释放载 Ca^{2+} 、 K^+ 选择性纳米球，通过胞内捕获 K^+ 诱发内质网应激与线粒体功能障碍，促使高迁移率族蛋白 B1、钙网蛋白、ATP 等损伤相关分子模式大量释放。上述信号分子可诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡（ICD），将免疫抑制型冷肿瘤微环境重编程为免疫激活型热肿瘤微环境。该纳米平台与免疫检查点阻断剂联用时可产生显著协同抗肿瘤效应，既能有效抑制远端肿瘤生长，又可诱导机体产生长期免疫记忆，抵御肿瘤复发^[35]。将两分子 STING 激动剂 MSA-2 以二硒键桥接，与高性能声敏剂 TB-Se 共组装构建 SeM 纳

米颗粒内核，再包覆修饰有 C-X-C 趋化因子受体 4 型 (CXCR4) 靶向肽的细胞膜，最终制备得到 SeM@GLNPs。在超声刺激下，声敏剂 TB-Se 可产生高水平 ROS，触发二硒键断裂并释放 MSA-2，持续激活肿瘤细胞 cGAS-STING 通路，启动强效的抗肿瘤适应性免疫应答；同时 CXCR4 靶向肽可特异性阻断 C-X-C 基序趋化因子配体 12(CXCL12)/CXCR4 信号轴，显著下调肿瘤微环境中髓系来源抑制细胞 (MDSCs)、调节性 T 细胞 (Tregs) 等免疫抑制细胞占比，有效逆转肿瘤免疫抑制微环境^[36]。将铜离子与普萘洛尔进行配位得到络合物，经聚乙二醇化修饰后自组装形成结构稳定的 Cu-PN NPs。该纳米颗粒可在肿瘤部位定点释放 Cu²⁺与普萘洛尔，分别诱导肿瘤细胞发生铜死亡与凋亡；双重细胞死亡途径可强效触发 ICD 效应，重塑肿瘤免疫微环境。同时，普萘洛尔可靶向阻断 T 细胞表面肾上腺素能受体 β1 (ADRB1)，直接恢复 T 细胞的增殖、细胞因子分泌及肿瘤杀伤功能^[37]。多组分纳米平台 PZH/Zn@CaNA 可负载中药复方片仔癀 (PZH)，在肿瘤酸性微环境中可控释放活性组分，与 Ca²⁺、Zn²⁺ 产生协同作用，通过诱导氧化应激、激活细胞焦亡及 cGAS-STING 通路，有效逆转微波不完全消融后残留病灶的免疫抑制微环境，显著抑制残留肿瘤的增殖与复发^[38]。

综上，多组分纳米平台调控肿瘤免疫的作用机制主要涵盖 3 大途径：一是在肿瘤微环境靶向释放免疫激动剂，激活 cGAS-STING 信号通路；二是诱导多种程序性细胞死亡、触发 ICD 效应，重塑肿瘤免疫微环境；三是直接靶向免疫细胞特异性受体，调控免疫细胞功能与浸润特性。

1.4 载药和靶向释放

多组分癌症治疗纳米平台的核心优势集中体现在高效载药与精准靶向释放 2 大方面。该类纳米

平台可搭载多种功能型药物分子，通过被动靶向或主动靶向方式实现药物在肿瘤部位的可控释放，有效解决了临床化疗药物水溶性差、稳定性不足、生物利用度低等瓶颈问题。相较于单体游离给药体系，纳米载体能够将更高浓度的药物精准递送至肿瘤细胞内部，这也是多组分纳米平台在癌症联合治疗中疗效优于单一药物治疗的核心机制。药物负载方式与载药效率，主要由药物分子理化性质、纳米材料自身特性以及二者间的界面相互作用共同决定。部分纳米材料本身具有优异的药物负载性能，以 MSN、金属有机框架 (MOF) 等多孔功能材料为典型代表^[39-40]。同时，可在纳米体系表面构筑功能修饰层，采用脂质体、聚多巴胺、碳酸钙、磷酸钙等材料对药物进行包覆与封装负载^[41-42]。此外，动植物来源外泌体及天然细胞膜亦可作为优良的药物递送载体，在实现高效载药的同时，大幅提升纳米体系的生物相容性^[43-45]。

被动靶向主要依托肿瘤组织特有的 EPR 效应、酸性微环境及高 ROS 水平等生理病理特征实现药物富集递送^[46]。主动靶向则通过对多组分纳米平台进行功能化设计实现：在体系构建过程中引入透明质酸、叶酸等靶向配体，特异性识别肿瘤细胞表面 CD44、叶酸受体等靶点^[47-48]；亦可搭载酶类抑制剂靶向肿瘤特异性表达酶，或修饰特异性抗体、靶向肽识别肿瘤目标受体^[49]。另有靶向修饰策略可用于优化递送效果，例如在聚乙二醇链末端偶联 2-脱氧葡萄糖，借助高糖酵解型肿瘤细胞高表达的葡萄糖转运蛋白 1，实现纳米平台的特异性识别与摄取^[32]。

得益于多组分纳米平台可负载功能分子的多元化特性，未来开发具备新型功能的纳米癌症治疗平台具备极大的发展潜力。其中，响应肿瘤酸性微环境的特异性化学键与功能基团释药策略应用最为广泛。表 1 对该类酸响应释药体系进行系统归纳

表 1 酸响应型纳米平台释药结构、化学键及作用机制

Table 1 pH-responsive nanoplatform drug release structure, chemical bonds, and mechanism of action

纳米平台	酸性响应释放的化学键或基团	响应原理
HA-mPEG2k-DOX NPs ^[50]	亚胺键	亚胺键 C=N 键水解断裂
DOX@aHA-DMA/Fe NPs ^[51]	2, 3-二甲基马来酸酐 (DMA)	DMA 酸酐键水解脱落，暴露 aHA 正电荷，静电排斥，结构崩解
oHA-histidine-MGK NPs ^[52]	薄荷酮-1, 2-甘油缩酮的酮缩醛键	酮缩醛键 C-O 键水解断裂
PCNP-1 与 PCNP-2 ^[53]	PCNP-1 琥珀酰和 PCNP-2 顺乌头酰连接体	酸酐键或相邻的羧基促进连接的酯键的水解
Cpt-Hkd ^[54]	组氨酸的咪唑侧链	咪唑侧链质子化提升细胞摄取量
St-PSAP@5FU ^[55]	肽序列末端的组氨酸残基的咪唑侧链	质子化咪唑侧链静电排斥，导致大尺寸聚集体解离

总结, 以期为多组分癌症治疗纳米载体的结构设计提供参考。

1.5 光热、光动力和声动力治疗

光热治疗、光动力治疗及声动力治疗, 是通过特定波长光源或超声波分别激活光热转换剂、光敏剂与声敏剂, 一方面使肿瘤局部短时升温至 42 °C 以上, 诱导癌细胞发生热消融; 另一方面可直接生成 ROS, 触发癌细胞凋亡的一类肿瘤治疗手段。多组分癌症治疗纳米平台中, 特殊结构纳米颗粒本身即可直接充当光热转换剂、光敏剂或声敏剂; 同时还可通过药物负载策略, 一体化实现光热、光动力、声动力等多种治疗模式的协同作用。例如以五角金棱柱 (PGPs) 作为光热治疗核心, 构建碳酸钙封装光敏剂 IR820 的多组分纳米平台。该平台在近红外光照射及肿瘤微环境响应下, PGP 可高效吸收光能并转换为热能, 快速提升肿瘤局部温度, 实现癌细胞热消融; 同时从碳酸钙载体中释放的 IR820 可被近红外光激发, 大量产生 ROS 并诱导癌细胞死亡^[56]。另有研究构建 M1 巨噬细胞外囊泡-脂质体杂化纳米平台, 共负载声敏剂二氢卟吩 e6 (Ce6)、氧合全

氟碳与饱和氯化钠溶液, 经低强度超声激活后, 既能高效生成 ROS 发挥声动力治疗效应, 还可改善肿瘤缺氧微环境、诱导盐死亡并实现机体免疫调节^[57]。经镍掺杂与碱刻蚀策略制备的富缺陷镍掺杂锌钼层状双氢氧化物 (DR-Ni-ZnMo-LDH), 其单线态氧生成效率优于目前已报道的各类声敏剂。经聚乙二醇修饰改性后, 该纳米材料在体内外均可显著诱导癌细胞发生凋亡、类凋亡及铁死亡^[58]。

综上, 多组分纳米平台除可负载光热转换剂、光敏剂、声敏剂外, 依托精巧的结构设计, 其自身即可兼具光热、光动力、声动力等多种治疗功能, 为肿瘤非侵入性热力学与动力学协同治疗提供了更高效的新策略。本文系统分类梳理了现阶段已报道的多组分纳米平台用于癌症治疗的核心作用机制, 以期为后续多组分纳米诊疗平台的结构设计、功能优化与相关研究提供理论参考 (图 1)。

2 多组分纳米平台的构建与表征

多组分纳米平台的结构组成与其作用机制互为表里、高度统一。通常可依据实际应用功能需求, 定向设计平台的微观结构与组分构成。多组分纳米

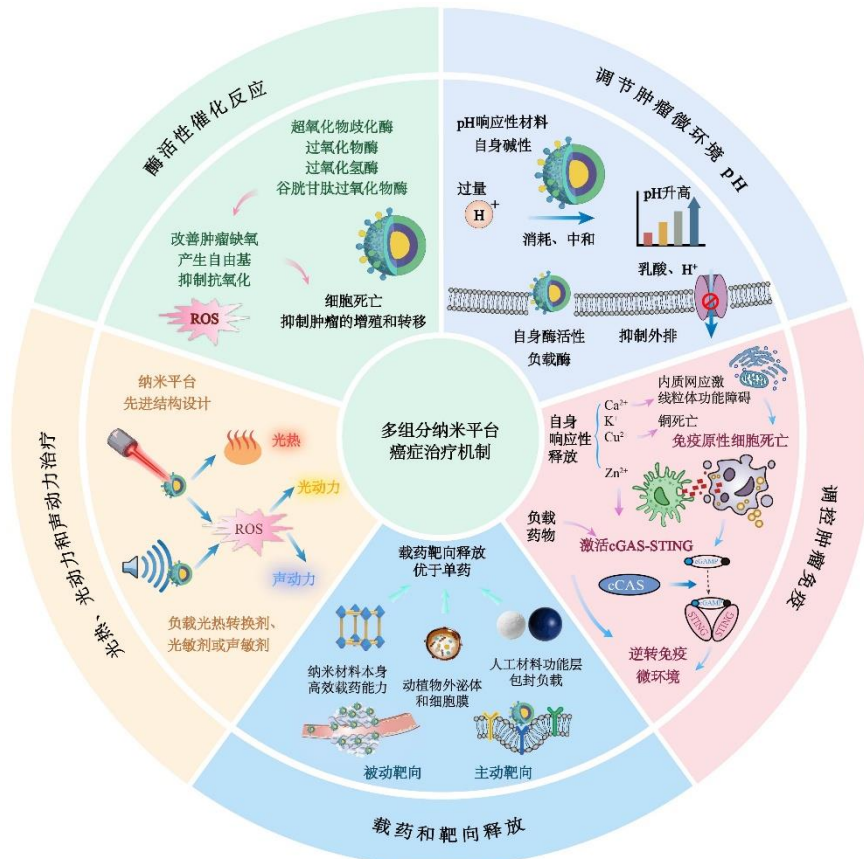


图 1 多组分纳米平台用于癌症治疗的机制

Fig. 1 Mechanism of action of multicomponent nanoplatforms for cancer therapy

平台普遍遵循核心-功能层-稳定/靶向修饰的层级结构设计范式。在各组分分步合成过程中,需借助材料学表征手段系统分析材料的微观结构与理化性质;完整构建多组分纳米平台后,通过性能检验验证所设计的结构组成是否能发挥出相应的作用。

2.1 纳米核心的构建

纳米核心是多组分纳米平台的基底骨架,既具备自身固有理化与生物学功能,又可为后续功能层包覆、稳定性及靶向修饰提供结构支撑。纳米核心可通过物理化学调控策略,制备金属、非金属纳米颗粒及特殊构型纳米晶体等功能材料。为实现高效可控制备与后续便捷修饰,水热/溶剂热法是目前最经典且应用最广泛的合成策略:将金属盐、有机配体等前驱体溶解于水或有机溶剂中,置于高压反应釜内经高温密闭反应,即可获得形貌、尺寸可控的纳米核心材料。

MOF 是典型晶态多孔材料,由金属离子/金属簇与有机配体通过配位键自组装形成周期性网络结构。可根据纳米诊疗平台的功能需求,筛选适配的金属节点与有机配体,精准调控 MOF 的微观形貌、孔径大小及表面化学环境,赋予其优异的催化活性与药物负载能力^[59]。例如以铁、铜离子为金属节点,与有机配体配位合成粒径 130 nm 的类球形 Fe-Cu MOFs,既可直接作为纳米核心用于后续功能修饰,自身还兼具过氧化物酶、氧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶多重模拟酶活性;可在肿瘤微环境中催化生成 ROS,同时耗竭抗氧化物质 GSH,打破肿瘤细胞氧化还原稳态,诱发高强度氧化应激损伤^[39]。

LDH 同样可采用水热法制备。以镓-镁双氢氧化物(MG-LDH)为纳米核心,借助静电吸附作用负载带负电的 L-氨基酸氧化酶;MG-LDH 自身弱碱性可中和肿瘤微环境酸性,解离释放的 Ga³⁺、Mg²⁺可诱导肿瘤细胞铁死亡与焦亡,同时上调 cGAS 通路活性,强效激活机体抗肿瘤免疫应答^[60]。

空心介孔普鲁士蓝(HMBP)通过对水热法制备的普鲁士蓝纳米颗粒进行酸刻蚀改性制得,透射电镜表征证实其可维持规则立方晶型,内部呈现中空结构且富含介孔孔道^[61-62]。普鲁士蓝是由铁离子与氰根配体构筑的配位聚合物,已获美国 FDA 批准作为临床解毒剂。HMBP 不仅具有优异的过氧化物酶模拟活性,其中空介孔结构可提供超大药物负载空间,同时在近红外光区具备强光学吸收特性,光热转换性能突出。研究以 HMBP 为纳米核心,高

效负载可诱导细胞持续生成 H₂O₂的 β-拉帕酮,药物负载量可达 120.83%、包封率 60.47%;载体可响应肿瘤微环境低 pH、高 GSH、高 H₂O₂特征及近红外光照实现药物可控释放,协同实现化学动力学治疗与光热治疗^[63]。

纳米颗粒是基于纳米尺度效应定义的宽泛材料范畴,特指至少一维尺寸介于 1~100 nm 的固/液态颗粒,其中固态纳米颗粒是构建多组分纳米平台核心的优选材料。除金、铂、四氧化三铁等常见金属及金属氧化物纳米颗粒外,介孔纳米颗粒(孔径 2~50 nm)如 MSN、MPDA、介孔碳及介孔金属氧化物等,功能适配性更为优异。有研究采用一锅乳化聚合法,以泊洛沙姆(Pluronic F127)与 1,3,5-三甲苯构建乳液模板,在碱性条件下催化多巴胺聚合,去除模板后获得 MPDA 纳米核心;利用 π-π 堆积与氢键作用负载天然药物厚朴酚,再经聚多巴胺与透明质酸共沉积表面修饰,构建得到 MPDA-HK@PDA-HA 纳米平台,具备三重协同抗肿瘤功效:一是靶向识别 CD44 高表达乳腺癌细胞,实现厚朴酚靶向递送与肿瘤微环境响应释药;二是 MPDA 核心在 808 nm 近红外激光照射下可产生显著光热效应,直接消融肿瘤细胞;三是该平台与低剂量二甲双胍联用时,可激活半胱天冬蛋白酶-3/多聚 ADP 核糖聚合酶(Caspase-3/PARP)凋亡通路,在体内外显著提升对乳腺癌的抑制效果^[64]。

多元素纳米颗粒是一类新兴功能纳米材料,由多种金属元素构筑形成纳米级合金或相分离单颗粒结构,目前已在能源存储、催化反应等领域广泛应用^[65]。结合纳米催化治疗机制,Fe、Co、Mn 等金属元素可通过独特分子通路调控肿瘤恶性进程,在抗肿瘤治疗中展现独特优势^[66-68]。相较于多元素分步组装策略,一步法合成多元素纳米颗粒可将多种金属元素高效整合于单一纳米体系,优化材料结构稳定性,同步发挥多元素生物学调控效应,进一步提升抗肿瘤治疗效果,是多组分纳米平台核心构建的重要发展方向。

自组装纳米颗粒区别于传统模板法精准合成的纳米材料,由分子间或分子与金属离子通过非共价键自发组装形成热力学稳定的纳米聚集体,天然存在于中药复方共煎体系等复杂体系中。人工自组装制备条件温和,可在室温水相或弱极性溶剂中自发完成,且组装体可响应环境 pH、温度、离子强度变化实现可逆解组装与重组。例如将金樱子多糖

(RLP) 水溶液与异甘草素 (ISL)、三氯化铁的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 溶液混合, 经超声诱导后, Fe^{3+} 可与异甘草素的酚羟基、酮羰基及金樱子多糖的羧基形成配位键, 自发构筑全活性自组装纳米颗粒 ISL@RLP-Fe。该体系无需额外化学修饰与包覆, 生物相容性良好; 可在肿瘤微环境中响应性释放异甘草素以诱导肿瘤细胞凋亡, 同时 Fe^{3+} 被 GSH 还原为 Fe^{2+} , 通过芬顿反应生成羟基自由基诱发肿瘤细胞铁死亡; 框架组分 RLP 还可促进树突状细胞成熟与细胞因子分泌, 启动机体特异性抗肿瘤免疫^[69]。

2.2 功能层的构建与引入

功能层是为纳米平台提供多组分, 实现多功能的重要结构, 也是体现纳米技术的重要部分。若纳米核心自身不具备主动靶向释放和其他多种功能, 则引入并构建功能层尤为关键。如多组分纳米平台癌症治疗机制所提到的: 功能层可以是人工合成的组分如聚多巴胺、碳酸盐等, 为纳米平台核心增添肿瘤微环境响应性释放、药物负载、金属离子释放、酶催化活性和免疫调节等功能。以负载阿霉素的 MSN 为核心构建的 MSNs@CaP@PEG 纳米平台为例, 通过引入磷酸钙夹层, 可实现阿霉素在肿瘤细胞内的 pH 响应性释放; 同时胞内钙离子浓度瞬时升高, 可提升细胞膜通透性、促进细胞内吞, 使更多纳米平台进入胞内。此外, 磷酸钙可在溶酶体中快速溶解并形成高渗透压, 进而破坏溶酶体结构、诱导肿瘤细胞凋亡^[42]。

在纳米平台构建过程中, 碳酸钙、碳酸锌、磷酸钙等酸溶性矿物盐是制备功能层的理想材料, 其主流合成制备方法主要包括 3 种。(1) 气体扩散法: 将 CO_2 气体扩散至含 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 及待负载药物 (如姜黄素、复方成药 PZH 等中药活性成分) 的乙醇体系中, 原位生成载药纳米级碳酸钙、碳酸锌功能层^[38,70]; 为实现功能层对纳米核心的完整包覆, 可根据核心理化性质, 选用聚丙烯酸等适配介质辅助组装^[71]。(2) 层层自组装法: 该方法适配性强, 更适用于功能层精准构建。先使金属盐中的 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等阳离子吸附于纳米核心表面, 再引入碳酸根、磷酸根等阴离子, 与阳离子原位沉淀并均匀包覆核心; 可根据药物理化性质, 将其与阴/阳离子同步加入反应体系, 在沉淀形成的同时完成药物包载^[72]。(3) 油包水乳液法: 以环己烷等油相乳化形成纳米级油包水微液滴, Ca^{2+} 与碳酸根在油-水界面发生沉淀反应, 同步包裹冬凌草甲素等中药活性药物, 构筑功能层结构^[73]。

功能层亦可选用动植物及细胞来源的外囊泡、细胞膜等天然生物材料。这类材料具有脂质双分子层结构与特征膜蛋白, 具备低免疫原性、高生物相容性, 同时拥有靶向归巢与细胞伪装特性。作为天然纳米载体, 既可包覆纳米核心、负载治疗药物, 还可携带蛋白质、mRNA、miRNA、脂质等多种天然生物活性组分, 为多组分纳米平台赋予独特生物学功能。例如将菠菜类囊体膜与 4T1 癌细胞膜经聚碳酸酯膜反复挤压制备杂交膜囊泡, 再与纳米核心混合, 通过梯度孔径聚碳酸酯膜多次挤压, 使杂交膜在核心表面重组包覆。膜表面天然功能蛋白 (癌细胞膜同源靶向蛋白、类囊体膜过氧化氢酶等), 可赋予纳米平台免疫逃逸、主动靶向、缓解肿瘤微环境缺氧等多重生物学功能^[63]。

2.3 稳定性或靶向性修饰

若采用 iv 全身给药方式, 对纳米平台进行稳定性修饰至关重要, 其核心作用在于提升纳米平台的分散性、维持粒径均一稳定、延长体内循环时间, 并降低免疫原性。目前常用的稳定性修饰策略主要分为人工合成材料修饰与天然材料修饰, 其中人工修饰材料以脂质体、聚乙二醇、透明质酸最为常用。

脂质体修饰通常以天然或合成磷脂为膜材, 搭配胆固醇等关键膜稳定剂, 在氯仿等有机溶剂中通过旋转蒸发法形成干燥脂质薄膜; 随后加入缓冲水溶液进行水化处理, 脂膜会自发卷曲形成多层脂质体, 再经挤出或超声处理, 最终获得尺寸均一的单层脂质体。根据实际需求, 可对膜材进行多功能化修饰, 使脂质体修饰后的纳米平台获得靶向性等附加功能。例如, 采用功能化膜材 DSPE-PEG-MMPs-Biotin, 以科罗素酸为稳定剂, 负载中药活性成分紫杉醇, 合成生物素化紫杉醇-科罗素酸纳米脂质体 (BM-PCAL); 采用功能化膜材 DSPE-PEG2000-Biotin, 以全氟三丁胺为氧载体, 通过多重乳液-溶剂蒸发法合成生物素化载氧多囊脂质体 (Bi-TM); 将 Bi-TM 与过量亲合素 (Avidin) 共孵育得到 Avi-TM 后, 再与 BM-PCAL 共孵育, 利用生物素-亲合素特异性相互作用及 MMP-9 可裂解连接子将两者偶联, 最终构建得到 PCAL@TM 纳米平台。该修饰后的纳米平台可高效靶向肺部肿瘤, 在肿瘤微环境中响应 MMP-9 酶解及高剪切力实现解耦, 释放纳米脂质体与氧气, 进而协同增强中药活性成分紫杉醇的肿瘤穿透能力、逆转化疗耐药性并改善肿瘤免疫抑制微环境, 显著提升肺癌联合治疗效果^[74]。

聚乙二醇是一种人工合成高分子聚合物，具有优良的水溶性与生物相容性。其可通过末端修饰连接其他功能分子，也可直接借助疏水作用与氢键，物理吸附于纳米颗粒表面，形成一层依托水合作用产生空间位阻的保护层，从而有效提升纳米平台的稳定性、防止颗粒聚集，是目前纳米平台修饰中经典且关键的策略之一。例如，选用叶酸修饰的聚乙二醇 (PEG-FA)，通过溶液中充分混合搅拌，包覆于已负载药物卡博替尼 (CAB) 和 Ce6 的沸石咪唑框架-8 (ZIF-8) NPs 表面，构建起兼具聚乙二醇稳定性修饰与叶酸受体靶向功能的纳米平台；该平台可有效富集于肿瘤部位，并在肿瘤酸性微环境中实现药物缓释，最终协同发挥光动力治疗与分子靶向治疗作用，同时抑制肿瘤侵袭与转移^[5]。

透明质酸是一种天然存在的线性糖胺聚糖，其分子链上富含羧基与羟基，可通过化学偶联形成共价键连接于适配的纳米颗粒表面，也可通过静电作用、疏水作用及配位作用实现非共价结合，从而完成对纳米平台的修饰。透明质酸具有优异的生物相容性与安全性，不仅能有效阻止非特异性吸附、延长纳米平台体内循环时间，还可特异性靶向肿瘤细胞膜上高表达的 CD44 受体，同时实现纳米平台的体内高稳定性与肿瘤主动靶向。例如，以 Fe³⁺ 与 1, 3, 5-苯三甲酸配位组装形成核心载体，在负载化疗药物多柔比星 (DOX) 和双硫仑 (DSF)、包裹铜-单宁酸 (Cu-TA) 后，加入透明质酸并持续搅拌 24 h，经离心纯化得到最终的透明质酸修饰纳米平台 (DFMTCH NPs)。该修饰不仅显著提升了纳米平台的稳定性，还通过主动靶向肿瘤细胞表面高表达的 CD44 受体，增强了纳米平台在肿瘤部位的富集效率，进而协同放大化疗、化学动力学治疗与光热治疗的肿瘤杀伤效果，同时诱导肿瘤细胞发生铜死亡、铁死亡与凋亡^[48]。

2.4 材料表征与性能检验

纳米平台的合成成功与否，需借助材料表征技术进行系统验证。电子显微技术是直观表征手段，主要采用扫描电子显微镜 (SEM) 与透射电子显微镜 (TEM) 对纳米平台的微观形貌及粒径尺寸进行分析。SEM 分辨率可达 0.5 nm 至数纳米，可清晰呈现纳米颗粒表面三维形貌与拓扑结构特征^[64]；TEM 最高分辨率可达原子级 (<0.1 nm)，能够直观观测原子排布与晶格缺陷，适用于解析纳米颗粒晶体结构、核壳结构、中空结构等精细微观构型。

电子显微镜常与能量色散 X 射线光谱仪 (EDS) 联用，可定性定量检测样品元素组成、含量及元素空间分布特征^[75]。

X 射线衍射 (XRD) 以纳米颗粒干燥粉末为测试样品，通过 X 射线辐照产生特征衍射信号并绘制衍射图谱，将实测图谱与 JCPDS 标准卡片比对，可精确定纳米平台的晶体物相结构，同时佐证元素组成信息。X 射线光电子能谱 (XPS) 通过检测 X 射线激发产生的光电子结合能，实现样品元素种类、化学价态的精准鉴定，可用于验证纳米平台表面修饰效果、化学组分及表面化学状态^[71]。

动态光散射 (DLS) 基于纳米颗粒在溶液中的布朗运动与光散射效应，结合流体力学模型可测定纳米平台的水合粒径及粒径分布；同步测定 Zeta 电位，即纳米颗粒滑动面的表面电势，可有效评价纳米颗粒在液相体系中的分散稳定性^[74]。上述表征手段可对纳米平台各合成阶段的结构与物性进行实时评估，为合成工艺优化提供依据。

此外，纳米平台载药、释药及靶向修饰过程中的相关功能分子，可通过紫外-可见光谱、红外光谱进行定性检测，以此判定载药组装与靶向修饰是否成功；同时可基于紫外吸收特征建立标准曲线，定量计算载药量与体外释药量^[41]。针对体系中金属离子浓度检测，可采用电感耦合等离子体质谱 (ICP) 完成精准定量分析^[38]。在开展细胞与动物活体实验前，可利用不同 pH 缓冲体系、透析半透膜、机械搅拌等方式，模拟体内微环境，对纳米平台的体外功能特性进行预评价。若纳米平台自身无荧光特性，可选用适配荧光染料进行标记染色，进而表征其细胞摄取行为与活体成像效果，常用荧光染料包括 Di 系列 (DiI、DiR、DiD)、FITC、RITC、Cy5.5 等^[30,38,76]。

多组分癌症治疗纳米平台的构建与表征总结见图 2。

3 多组分癌症治疗纳米平台研究的中药应用

中药药效并非由单一活性成分主导，而是依靠多成分、多靶点的协同调控机制发挥作用。这一特性既是中医药防病治病的独特优势，也给现代中药药理与转化研究带来了显著挑战。中药所含活性成分种类繁多、结构多样，若将各类成分逐一分离后再进行组合联用，往往受限于不同成分在溶解度、相对分子质量、化学稳定性及生物利用度等方面的巨大差异，难以还原中药整体入药的真实药效特

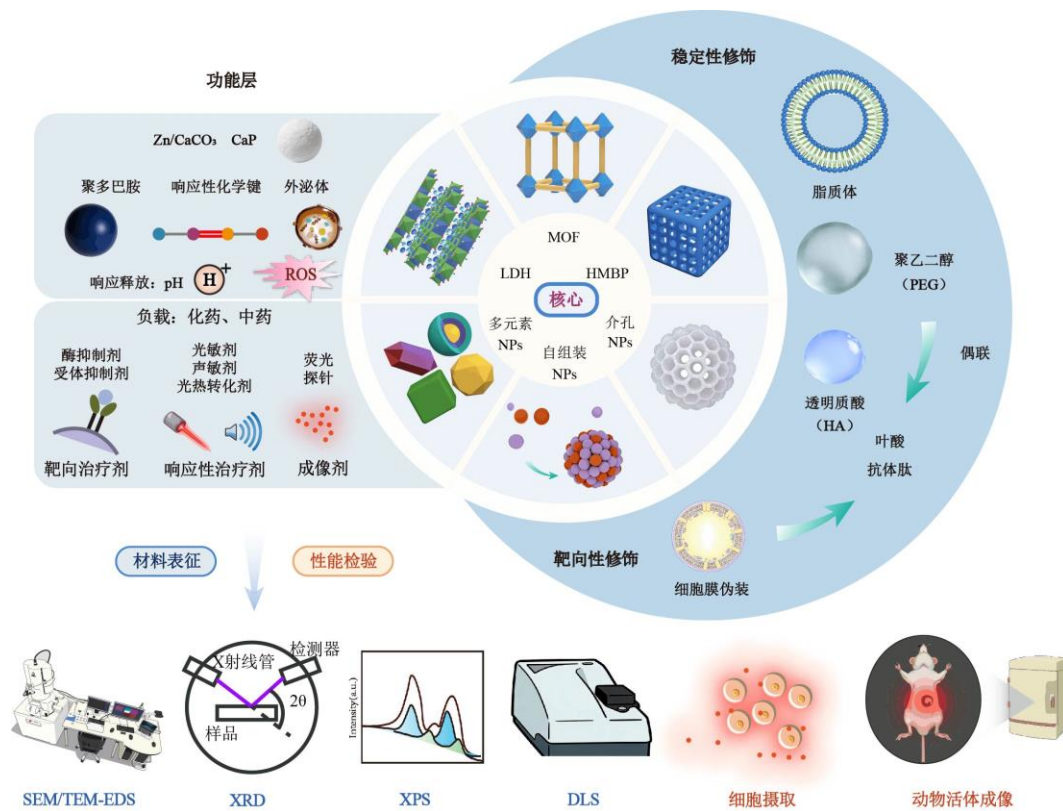


图 2 多组分癌症治疗纳米平台的构建与表征

Fig. 2 Construction and characterization of multicomponent nanoplatforms for cancer therapy

征。与此同时，传统中药制剂还普遍存在靶向性不足、临床给药剂量偏大、潜在不良反应突出等问题。多组分纳米平台可将理化性质不同的多种中药活性组分共载于同一纳米递送体系中，有效破解不同成分溶解性差、稳定性弱、体内生物利用度低等瓶颈问题，同时为体系赋予主动或被动肿瘤靶向能力。该类纳米平台可通过细胞内吞途径被肿瘤细胞摄取并释放活性成分，能够直观佐证所载中药组分的药效价值与作用机制。近年来，中医药与纳米科学交叉融合发展，已陆续研发出多款基于中药精准设计与工程化构建的多组分癌症治疗纳米平台。相关研究逐步证实，无论是中药复方共煎体系、单味药材、复方制剂，还是单体活性成分、新鲜药材等，均凭借多成分、多靶点、天然低毒的独有特质，在癌症多组分纳米治疗平台的研发中具备不可替代的应用价值。

3.1 基于中药的自组装

中药多源于天然动植物，单味药即含有数十种至数百种不同的化学成分，生物碱、黄酮苷、皂苷、挥发油、多糖、有机酸、鞣质、萜类、氨基酸、微量元素等，不仅构成了中药发挥药效的复杂物质基

础，也为分子间自组装形成纳米颗粒提供了条件。中医临床实践传统使用的复方由两味至十多味中药构成，其成分体系更为复杂，自组装潜力更为突出。因此，从单味中药提取物及复方共煎液中分离鉴定天然自组装纳米颗粒，对其进行功能化修饰，或依据中药活性组分人工构建多组分纳米递送平台并应用于肿瘤治疗，已成为极具价值的研究策略；同时也为破解中药成分不清、作用机制不明的研究瓶颈，提供了新的思路与技术方案。

临床有效方剂益肺散结方水煎液中分离得到的自组装纳米颗粒，被证实具备与原汤剂等效的抗肿瘤活性。研究基于质谱筛选鉴定出 9 种入血活性成分，人工构筑纳米组装颗粒，可复刻原复方抑制肿瘤增殖与转移、调控肿瘤免疫的整体药效，也为解决疏水性中药活性成分水溶性差、体内递送效率低的难题提供了新路径^[77]。另有研究从黄连水煎提取物中分离天然蛋白纳米颗粒作为载体，采用热诱导自组装策略负载化疗药物多西他赛 (DTX)，成功构建口服抗肿瘤纳米给药平台。其中中药源性蛋白载体具备良好的生物相容性与口服安全性，可通过分子间作用力高效包载药物，显著提升 DTX 的口

服生物利用度,进一步增强体内抗肿瘤效果^[78]。还有研究以黄芪多糖(APS)为功能基元,该成分兼具两亲载体、葡萄糖转运体 1 (GLUT1) 靶向配体、免疫调节及化疗减毒等多重作用,通过一步超声法借助分子间作用力直接包裹紫杉醇(PTX),制备得到 APS-PTX 纳米平台。该体系可协同强化紫杉醇的化疗-免疫治疗效应,有效抑制三阴性乳腺癌的原发灶生长与肺部转移,同时缓解 PTX 引发的骨髓抑制不良反应^[79]。除纯中药组分自组装外,亦可将化学药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)与中药穿心莲内酯衍生物(IPADE)共价偶联并自组装,构筑 FANPs 纳米平台。其中中药组分 IPADE 可诱导肿瘤细胞铁死亡、促进 CD8⁺ T 细胞浸润,与 5-FU 产生化疗协同效应,既能显著抑制肝癌增殖,又可有效重塑并逆转肿瘤免疫抑制微环境^[80]。

大量研究证实,中药活性组分还可通过自组装形成水凝胶。这类软物质材料具有三维多孔纳米结构,具备强吸水特性,既可自身作为治疗制剂,也可作为药物载体实现荷载递送;同时凭借优良的流变性能与生物黏附性,能够实现药物靶向递送及病灶局部长效滞留。有研究将蛹虫草中虫草素与虫草酸 2 种活性成分经加热诱导自组装,制备无载体可注射缓释超分子水凝胶,有效解决了蛹虫草活性成分水溶性不足、体内易被酶解、生物利用度偏低等问题,攻克耐药胶质母细胞瘤脑部局部给药的技术难点。该凝胶可靶向调控早期生长反应蛋白 1/硫酸软骨素蛋白聚糖 4/蛋白激酶 B (Egr1/CSPG4/Akt) 信号通路,诱导肿瘤细胞凋亡并显著抑制病灶生长^[81]。另有研究利用枸杞多糖,经 Ca²⁺交联制备复合水凝胶并负载化疗药物奥沙利铂;进入结肠微环境后,Na⁺、K⁺与 Ca²⁺发生离子置换并伴随酶解作用,促使凝胶三维纳米网络解体,实现药物结肠靶向可控释放。枸杞多糖不仅作为口服结肠靶向递送的凝胶基质,还可通过激活 Toll 样受体 4-干扰素调节因子 3-肝 X 受体 α -ATP 结合盒转运体 A1/ATP 结合盒转运体 G1 (TLR4-IRF3-LXR α -Abca1/Abcg1) 信号轴重编程巨噬细胞脂代谢,促进巨噬细胞由 M2 型向 M1 型极化,逆转肿瘤免疫抑制微环境,与化疗药物发挥协同作用,显著抑制微卫星稳定(MSS)型结直肠癌的疾病进展^[82]。

综上,基于中药自组装的癌症治疗研究为未来构建更先进的多组分癌症治疗纳米平台以及中药开发提供了切实有益的参考。

3.2 中药负载

中药活性成分(如生物碱、黄酮、多糖、皂苷等)往往具有独特的优势,但普遍存在水溶性差、生物利用度低、体内代谢快、稳定性不足、靶向性弱等问题。通过构建多组分纳米平台对其进行负载,可以系统性解决“效用不稳”难题,显著提升成药性与临床转化潜力,是中药现代化发展应用的一个有效路径。

采用气体扩散法可在预制中空硅酸钴纳米颗粒表面进行碳酸钙矿化修饰,同时实现中药姜黄素共负载,进一步经脂质体功能化修饰,构建多组分纳米递送平台。该平台可响应肿瘤酸性微环境,可控释放姜黄素、中空硅酸钴纳米颗粒与钙离子。其中,姜黄素既可通过干扰核因子- κ B (NF- κ B) 活性、抑制肿瘤血管生成等多条通路发挥固有抗癌作用;又可作为亲核配体与电子供体,显著强化中空硅酸钴纳米颗粒的类芬顿催化活性。同时,姜黄素经催化氧化可生成具有强 DNA 毒性的醌甲基自由基,与类芬顿反应形成级联放大、相互增效效应,协同实现配体增强纳米催化治疗、化学治疗及钙离子过载抗肿瘤三重作用。体内外实验均证实其具有优异的协同抑瘤效果,且无明显不良反应;同时姜黄素自带荧光特性,可实现药物递送全过程可视化^[24]。

碳酸盐矿化包覆核载药策略不仅适用于单一中药活性成分,同样可应用于中药复方制剂。利用气体扩散法制备碳酸钙-碳酸锌复合纳米颗粒,同步负载中药复方 PZH,再经仿生脂质体修饰构建多组分纳米平台 PZH/Zn@CaNA。该平台可在肿瘤酸性微环境中响应释放 PZH 活性组分,一方面通过调控 Janus 激酶 2-信号转导与转录激活因子 3 (JAK2-STAT3) 信号通路直接抑制肝癌细胞增殖;另一方面与钙离子、锌离子协同作用,通过诱导细胞氧化应激、触发细胞焦亡并激活 cGAS-STING 通路,有效逆转微波不完全消融后残留肿瘤的免疫抑制微环境,显著遏制肿瘤复发与增殖^[38]。

依据纳米载体与中药活性成分的理化特性,物理吸附法是一种高效、普适的中药载药策略。例如通过共沉淀法结合声化学法制备 Fe₃O₄@Bi₂S₃ 复合纳米颗粒,采用物理吸附法负载中药鸦胆子提取物鸦胆子苦醇(Bru)。该载药体系可在肿瘤酸性微环境及近红外激光双重触发下,协同释放 Bru 与铁离子;Bru 可作为铁死亡诱导剂及 Nrf2 抑制剂,促进活性氧生成并诱发免疫原性细胞死亡,同时通过阻

断白细胞介素-6 (IL-6) /JAK2/STAT3 信号轴, 促进自然杀伤细胞向肿瘤组织浸润、活化并发挥杀伤效应, 重塑肿瘤免疫微环境, 最终实现铁死亡与免疫调控协同抗肿瘤效应^[83]。

雷公藤红素 (Cel) 作为雷公藤关键活性成分及铁死亡诱导剂, 可通过二硫键与多功能肽 FLPM 肽链 N 末端共价偶联, 自组装形成结构稳定的球形纳米颗粒 Cel-FLPM。肿瘤细胞高表达的亮氨酸氨基肽酶可特异性识别并切割肽链, 促使球形纳米颗粒向细长纳米纤维发生形貌转变; 肽链末端带正电荷, 可借助线粒体内膜负膜电位产生静电吸附, 实现 Cel 的线粒体主动靶向递送。

微针作为微创透皮给药技术, 仅穿透皮肤角质层、不触及真皮神经, 可实现无痛/微痛精准给药。芍药苷 (PF) 水溶性良好, 可通过抑制转化生长因子- β /信号转导分子 3 (TGF- β /SMAD3) 信号通路重编程肿瘤相关成纤维细胞, 以此为基质制备可溶性微针 PF@MN, 并负载 Cel-FLPM 纳米颗粒。微针植入皮肤后可快速溶解, 释放的芍药苷能够松解并重塑致密的肿瘤胞外基质, 为 Cel-FLPM 深层渗透开辟通路。该多组分递送体系有效解决了 Cel 靶向性不足、肿瘤滞留时间短等问题, 可强效诱导肿瘤细胞铁死亡并激活机体抗肿瘤免疫, 显著抑制黑色素瘤的生长与远处转移^[84]。

综上, 针对中药单体活性成分及中药复方的理化性质与作用特点, 可以通过碳酸盐矿化包封、物理吸附、化学键共价连接等方式构建负载中药的多组分纳米平台, 或进一步构建可溶性微针透皮给药, 实现了中药“成分清晰、机制明确、稳定高效”地肿瘤靶向治疗。

3.3 中药来源的细胞外泌体

细胞外泌体是由细胞释放到细胞外环境的, 具有脂质双分子层膜的囊泡状结构, 通常携带特定的蛋白质、核酸等, 具有独特功能。中药来源的细胞外泌体通常从新鲜药材榨汁或对干燥药材煎煮和酶解后分离纯化得到, 含有中药特有的小分子活性成分 (如皂苷、黄酮、生物碱等), 可以反映中药的药效成分和机制, 近年来成为一个前沿研究热点。提取分离得到的中药来源细胞外泌体, 进一步通过表面修饰和药物、NPs 等内容物装载, 构建多组分纳米平台, 可以实现更加成分稳定、机制明确、高效的癌症靶向治疗。

例如通过差速离心结合蔗糖梯度超速离心从

生姜中提取外泌体, 通过扩散与疏水相互作用负载靶向药舒尼替尼, 再用叶酸-聚乙二醇修饰, 构建多组分纳米平台。可靶向识别肿瘤细胞叶酸受体并定点释放药物; 同时中药生姜来源的外泌体自身通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) -Akt 信号通路直接发挥抗肿瘤活性, 且下调肿瘤细胞中 ATP 结合盒亚家族 B 成员 1/P-糖蛋白 (ABCB1/P-gp) 表达, 逆转舒尼替尼耐药。通过多机制协同, 显著抑制肾细胞癌的生长与肺转移, 并重塑免疫抑制微环境^[85]。

目前, 针对中药来源细胞外泌体的研究, 仍多集中于不同药材中外泌体的分离、鉴定及药效初步验证, 而通过工程化修饰改造、进一步构建多组分纳米平台并应用于肿瘤靶向治疗的相关研究仍相对匮乏。未来, 依托多组分纳米平台的构建与表征技术开展深入研究, 将为纳米肿瘤治疗与中药现代化发展开辟极具前景的研究方向。

3.4 中药来源的碳点

中药来源碳点主要采用自下而上的纳米材料制备策略 (即从原子、分子等小单元出发, 通过化学反应, 从无到有、由小到大构建生长), 以中药材、中药活性成分及中药药渣为绿色碳源, 利用原料中的有机前驱体经加热碳化、聚集生长, 形成粒径小于 10 nm 的零维碳基荧光纳米材料即碳点。该类碳点不仅具备传统碳点优异的荧光性能、理化稳定性、催化活性及良好生物相容性, 还可保留原有中药活性成分的部分结构与药理功效^[86]。传统中药炮制中的炭药炮制工艺, 与中药源碳点的成碳机制高度契合、互为印证, 为阐释中药药效物质基础及开发肿瘤纳米治疗新策略提供了有效参考。

例如通过溶剂热法将中药柚皮素与 ϵ -聚赖氨酸反应制备的超小尺寸的碳点, 负载于 pH 响应性水凝胶中局部给药, 可将肿瘤细胞死亡方式从凋亡重编程为坏死性凋亡, 有效抑制肿瘤形成致密结构的胶原屏障, 释放免疫原性信号, 激活全身性抗肿瘤免疫, 实现对原发肿瘤和肺转移的协同抑制^[87]。

咖啡酸是一种来源于多种中药如升麻、茵陈、杜仲、金银花等的活性成分, 其抗肿瘤潜力受水溶性低、细胞吸收率差、生物利用度低所限制。通过水热法, 以中药活性成分咖啡酸为前体制备的碳点, 表面具有丰富的官能团, 保留了咖啡酸的部分活性, 具有良好的水溶性和稳定性, 凭借纳米尺寸和表面效应, 更容易被细胞吞噬, 生物利用率显著提高。能同时下调丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)

信号通路中 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (KRAS)、磷酸化 B-Raf 蛋白 (p-BRAF)、磷酸化丝裂原活化蛋白激酶 1 (p-MEK1) 和磷酸化细胞外调节蛋白激酶 1/2 (p-ERK1/2) 关键蛋白的表达, 在低剂量下高效抑制了低分化甲状腺癌的生长与转移, 且体内外疗效优于临床阳性药环磷酰胺^[88]。没食子酸是一种天然多酚类化合物, 是五倍子、石榴皮、大黄等中药的活性成分, 同咖啡酸, 直接药用存在水溶性低、稳定性差和靶向性弱等问题。通过水热法, 与二甲双胍同作为前体合成的碳点可自主穿透血脑屏障并靶向肿瘤细胞线粒体, 通过抑制磷脂磷酸酶 4 (PLPP4) 表达干扰甘油磷脂代谢, 诱导细胞铁死亡, 有效抑制了胶质母细胞瘤的生长^[89]。

综上, 中药来源碳点已成为肿瘤纳米治疗与中医药交叉研究领域的新兴前沿方向。目前基于中药碳点构建多组分纳米平台的研究仍处于初步探索阶段。未来可依托碳点自身优异的材料学特性, 借鉴传统中药炮制理论开展多样化工程化修饰与功能改造, 进一步构建高效、精准、靶向性更强的肿瘤纳米治疗平台。

综上, 多组分纳米平台为破解中药成分不明确、作用机制模糊、药效稳定性差等行业痛点, 提供了可靠的现代化研究手段与转化路径; 而将中药引入癌症多组分纳米平台研究, 也为研发安全高效、靶向精准的新型抗肿瘤纳米药物开辟了新思路、提供了可行方案, 总结见图 3。

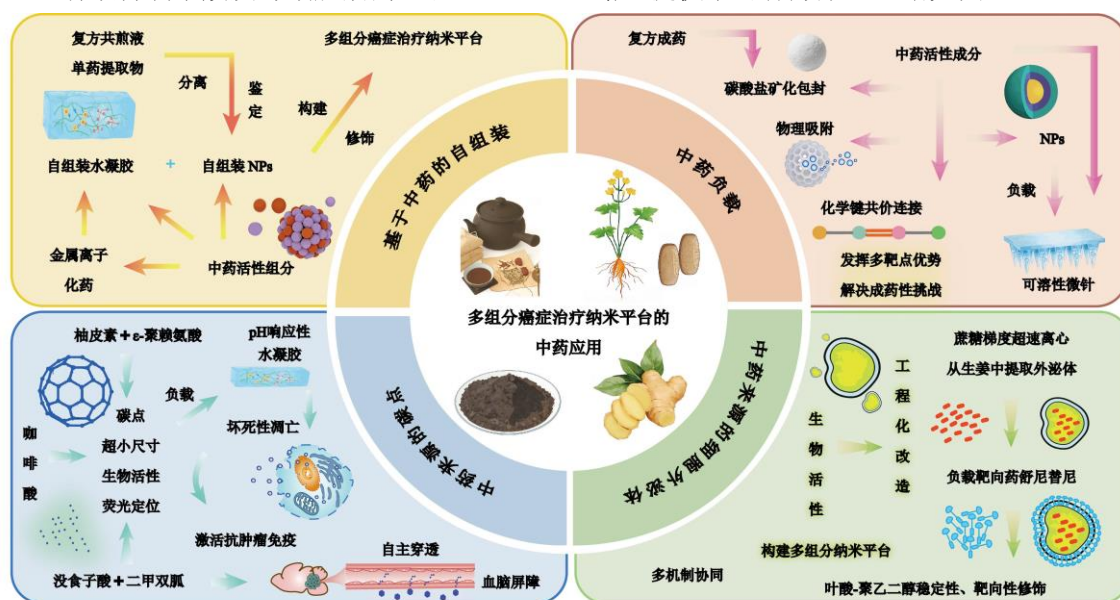


图 3 多组分癌症治疗纳米平台的中药应用

Fig. 3 Application of traditional Chinese medicine in multi-component cancer treatment nanoplatforms

4 结语与展望

多组分癌症治疗纳米平台以其独特的优势为癌症治疗提供了新的可行方案, 也为中医药现代化提供了全新视角与发展思路。通过系统解析多组分纳米平台的作用机制、归纳其构建策略与表征技术、梳理中药在该领域的应用现状, 能够更为全面、深入地认识其研究价值与应用潜力。

目前, 多组分癌症治疗纳米平台虽在临床前基础研究中展现出优异的抗肿瘤潜力, 但在临床转化过程中仍面临诸多瓶颈, 如人体与动物模型的生物差异、长期安全性的验证等问题亟待解决。与传统合成载体相比, 中药纳米平台以基于复方的无载体自组装和天然来源的外泌体等为代表, 在生物相容

性、协同治疗和多靶点潜力上独具优势, 为多组分纳米平台当前存在的问题提供了新的解决方向。与此同时, 中药本身成分复杂, 也给纳米平台制备带来工艺稳定性不足、批次间质量差异大等质量控制难题。因此, 在充分发挥中医药天然优势的基础上, 亟需建立全过程可控的多组分纳米平台制备工艺, 实现各制备环节的标准化、可重复化与成分明确化。未来研究可进一步开发多组分癌症治疗纳米平台, 深化多组分协同互作潜力, 优化合成方法, 创新组成, 提高功能整合效率。构建中药多组分纳米平台的全程质量控制体系, 推动符合药品生产质量管理规范 (GMP) 的生产, 实现从原料到成品的质量均一、性能稳定与工艺可重复。

中医药是得天独厚的天然资源宝库。依托多组分纳米平台技术,有助于系统阐释中药药效物质与作用机制,弥补传统中药剂型模糊、作用机制不清等短板,充分释放中医药多靶点、多途径的治疗优势。此外,应加快开展以患者为中心的研究,推动构建更贴近人体生理病理的临床前模型,如人源化动物模型、3D 肿瘤类器官或器官芯片等,更准确地评估纳米平台的生物分布、疗效和安全性,缩小基础研究与人体临床试验之间的差距。在此基础上,从临床急需和临床前研究完整度 2 个方面筛选纳米平台,探索设计并开展循序渐进的临床试验研究,首要明确其在人体中的安全性、耐受性、药动学和生物分布特征,为最终实现临床突破奠定基础。未来,随着多组分癌症治疗纳米平台的研究与开发,必将涌现出更多安全高效的抗肿瘤治疗新策略,同时也将为阐明中药药效机制、推动中医药现代化提供更加有力的保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yang G B, Zhang R, Liang C, et al. Manganese dioxide coated WS₂@Fe₃O₄/sSiO₂ nanocomposites for pH-responsive MR imaging and oxygen-elevated synergetic therapy [J]. *Small*, 2018, 14(2): 1702664.
- [2] Zhou Y F, Fan S Y, Feng L L, et al. Manipulating intratumoral Fenton chemistry for enhanced chemodynamic and chemodynamic-synergized multimodal therapy [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(48): 2104223.
- [3] Chen Q, Feng L Z, Liu J J, et al. Intelligent albumin-MnO₂ nanoparticles as pH-/H₂O₂-responsive dissociable nanocarriers to modulate tumor hypoxia for effective combination therapy [J]. *Adv Mater*, 2018, 30(8): 1707414.
- [4] Sun R, Xiang J J, Zhou Q, et al. The tumor EPR effect for cancer drug delivery: Current status, limitations, and alternatives [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 191: 114614.
- [5] Jia W L, Jin B, Xu W J, et al. pH-responsive and actively targeted metal-organic framework structures for multimodal antitumor therapy and inhibition of tumor invasion and metastasis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(43): 50069-50082.
- [6] Qian W H, Zhang B, Gao M, et al. Supramolecular prodrug inspired by the *Rhizoma Coptidis-Fructus Mume* herbal pair alleviated inflammatory diseases by inhibiting pyroptosis [J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(2): 101056.
- [7] Liu J, Xie T Z, Meng C, et al. Self-assembled Matrine-GA supramolecular nanoparticles ameliorate myocardial infarction via GPCR-mediated regulation of cAMP/hippo/Ca²⁺ signaling pathways [J]. *Chem Eng J*, 2026, 529: 173059.
- [8] Luo W K, Guo X, Song X W, et al. Surgical-adjuvant hydrogel of full-natural bioactive compounds from Chinese medicine for enhanced traumatic brain injury therapy by inhibiting complement activation [J]. *Adv Funct Mater*, 2026, 36(10): e08893.
- [9] Deng Z C, Zhang Y J, Li R Q, et al. Honeysuckle-derived carbon dots with robust catalytic and pharmacological activities for mitigating lung inflammation by inhibition of Caspase11/GSDMD-dependent pyroptosis [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35(24): 2418683.
- [10] Tu J, Xu L H, Guo Y Q, et al. *Dendrobium officinale*-derived nanovesicles: A natural therapy for comprehensive regulation of angiogenesis, inflammation, and tissue repair to enhance skin wound healing [J]. *Bioresour Bioprocess*, 2025, 12(1): 74.
- [11] Zhao B, Jiang X C, Li W S, et al. ROS-scavenging microneedles loaded with *Portulaca oleracea* L.-derived exosomes for atopic dermatitis therapy [J]. *Nano Res*, 2025, 18(12): 94908151.
- [12] Xu Y, Zhao J Y, Xu X Y, et al. Engineered biomimetic nanorobots orchestrate targeted nose-to-brain delivery to resolve neuron-Glia entanglement against Parkinson's disease [J]. *Small*, 2026, 22(18): e13394.
- [13] Zhang Z Y, Du W Q, Zhang X J, et al. Self-assembled dictamn cortex nanoparticles ameliorate psoriasis by epigenetic modulation of HSP90AB1 and suppression of the inflammatory response [J]. *Adv Sci*, 2026, 13(1): e12422.
- [14] Jiang H Y, Zhu X Y, Pan W Z, et al. Iterative-designed multifunctional carbon dots nanodrug for celastrol loading, targeting delivery, and combination therapy of kidney stones [J]. *Adv Funct Mater*, 2026, 36(35): e23181.
- [15] Chen T T, Duan Y, Dai W J, et al. Carbon monoxide-releasing nanomotors based on endogenous biochemical reactions for tumor therapy [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2024, 663: 396-404.
- [16] Xiao Y, Yu T J, Xu Y, et al. Emerging therapies in cancer metabolism [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8): 1283-1303.
- [17] Mellman I, Chen D S, Powles T, et al. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype [J]. *Immunity*, 2023, 56(10): 2188-2205.
- [18] Boedtkjer E, Pedersen S F. The acidic tumor microenvironment as a driver of cancer [J]. *Annu Rev*

- Physiol, 2020, 82: 103-126.
- [19] Li Y, Zhao L, Li X F. Hypoxia and the tumor microenvironment [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211036304.
- [20] Ai Y J, Hu Z N, Liang X P, et al. Recent advances in nanozymes: From matters to bioapplications [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(14): 2110432.
- [21] Dong S M, Dong Y S, Jia T, et al. GSH-depleted nanozymes with hyperthermia-enhanced dual enzyme-mimic activities for tumor nanocatalytic therapy [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(42): 2002439.
- [22] Li H R, Huo Y, Peng W T, et al. Hyperthermia-accelerated ion-radical production for enhanced tumor nanocatalytic therapy with inhibition of tumor growth and recurrence [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2025, 8(8): 6830-6842.
- [23] Gu Z X, Zhong D, Hou X Y, et al. Unraveling Ros conversion through enhanced enzyme-like activity with copper-doped cerium oxide for tumor nanocatalytic therapy [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(11): 2307154.
- [24] Li M Y, Lu Z J, Fang C, et al. Cobalt-based hybrid nanoparticles loaded with curcumin for ligand-enhanced synergistic nanocatalytic therapy/chemotherapy combined with calcium overload [J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(19): 4642-4654.
- [25] Mao L Z, Xarpidin B, Shi R, et al. Natural enzyme-loaded polymeric stealth coating-armed engineered probiotics by disrupting tumor lactate homeostasis to synergistic metabolism-immuno-enzyme dynamic therapy [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(16): 2417172.
- [26] Folz J, Jo J, Eido A, et al. Photoacoustic chemical imaging of tumor microenvironment pH for prediction of chemotherapeutic efficacy in breast cancer [J]. *Nano Lett*, 2025, 25(41): 14808-14816.
- [27] Liu J, Huang Y R, Kumar A, et al. pH-Sensitive nano-systems for drug delivery in cancer therapy [J]. *Biotechnol Adv*, 2014, 32(4): 693-710.
- [28] Tan X, Huang J Z, Wang Y Q, et al. Transformable nanosensitizer with tumor microenvironment-activated sonodynamic process and calcium release for enhanced cancer immunotherapy [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(25): 14051-14059.
- [29] Qian R, Yi X, Liu T, et al. Regulation of ion homeostasis for enhanced tumor radio-immunotherapy [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(32): 2304092.
- [30] Zhang L X, Zhao J, Hu X, et al. A peritumorally injected immunomodulating adjuvant elicits robust and safe metalloimmunotherapy against solid tumors [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(41): 2206915.
- [31] Zhao S F, Li H H, Liu R Y, et al. Nitrogen-centered lactate oxidase nanozyme for tumor lactate modulation and microenvironment remodeling [J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(18): 10322-10332.
- [32] Li X W, Geng S, Chen Q J, et al. Disrupting tumor lactate homeostasis to sensitize chemo-immunotherapy using a glucose-disguised lactate interceptor [J]. *ACS Nano*, 2025, 19(23): 21556-21570.
- [33] Li Y J, Li X Y, Yi J M, et al. Nanoparticle-mediated STING activation for cancer immunotherapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(19): 2300260.
- [34] Cen D, Ge Q W, Xie C K, et al. ZnS@BSA nanoclusters potentiate efficacy of cancer immunotherapy [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(49): 2104037.
- [35] Liang J L, Huang Q X, Chen Q W, et al. Perturbing organelle-level K^+/Ca^{2+} homeostasis by nanotherapeutics for enhancing ion-mediated cancer immunotherapy [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(12): 2416574.
- [36] Kang X Y, Chen W W, Zhang Y, et al. A sono-responsive nanoplatform integrating STING activation and CXCR4 blockade for synergistic immunotherapy of glioblastoma [J]. *Adv Mater*, 2026, 38(7): e12104.
- [37] Weng B S, Zhu N, Li H R, et al. Reinvigorating CD8⁺ T cells through ADRB1 blockade using copper-propranolol nanoparticles for enhanced immune checkpoint blockade therapy [J]. *J Nanobiotechnol*, 2026, 24(1): 24.
- [38] Ling Y, Liang X Y, Yan K N, et al. Bimetallic Ca/Zn nanoagonist remould the immunosuppressive hepatocellular carcinoma microenvironment following incomplete microwave ablation via pyroptosis and the STING signaling pathway [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(23): 2500670.
- [39] Yan L, Chen C, Liang Y, et al. Autophagy-targeting Fe-Cu nanozyme for tumor immune microenvironment remodeling and image-guided cancer immunotherapy [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(47): e12575.
- [40] Theivendran S, Lazarev S, Yu C Z. Mesoporous silica/organosilica nanoparticles for cancer immunotherapy [J]. *Exploration*, 2023, 3(3): 20220086.
- [41] Dong Z L, Feng L Z, Hao Y, et al. Synthesis of hollow biomineralized CaCO₃-polydopamine nanoparticles for multimodal imaging-guided cancer photodynamic therapy with reduced skin photosensitivity [J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(6): 2165-2178.
- [42] Ma J Y, Wu H J, Li Y, et al. Novel core-interlayer-shell DOX/ZnPc co-loaded MSNs@ pH-sensitive CaP@PEGylated liposome for enhanced synergetic chemo-photodynamic therapy [J]. *Pharm Res*, 2018, 35(3): 57.
- [43] Zhao B, Lin H J, Jiang X C, et al. Exosome-like nanoparticles derived from fruits, vegetables, and herbs: Innovative strategies of therapeutic and drug delivery [J].

- Theranostics, 2024, 14(12): 4598-4621.
- [44] Abid A I, Conzatti G, Toti F, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as cell free nanotherapeutics and nanocarriers [J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2024, 61: 102769.
- [45] Jiang Y J, Hu Z L, Wei Y Y, et al. Biomimetic cell membrane-mediated nanodelivery platform based on natural products: Emerging strategies for cancer combination therapy [J]. *Biomaterials*, 2026, 328: 123908.
- [46] Su G T, Xu H, Zhou F F, et al. Boosting reactive oxygen species generation with a dual-catalytic nanomedicine for enhanced tumor nanocatalytic therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(51): 59175-59188.
- [47] Song Q C, Zhang Y R, Deng X T, et al. Amplification of oxidative stress with a hyperthermia-enhanced chemodynamic process and MTH1 inhibition for sequential tumor nanocatalytic therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(17): 3836-3850.
- [48] Yan X Z, Liu H S, Guo L, et al. Multifunctional drug delivery nanoparticles for combined chemotherapy/chemodynamic/photothermal therapy against colorectal cancer through synergistic cuproptosis/ferroptosis/apoptosis [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 30: 101427.
- [49] Zhao W, Zhang L, Guo J, et al. Intelligent nano-cage for precision delivery of CRISPR-Cas9 and ACC inhibitors to enhance antitumor cascade therapy through lipid metabolism disruption [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35(13): 2418090.
- [50] Zhang X Y, Zhao M Y, Cao N, et al. Construction of a tumor microenvironment pH-responsive cleavable PEGylated hyaluronic acid nano-drug delivery system for colorectal cancer treatment [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(7): 1885-1896.
- [51] Bae Y, Kim Y, Lee E S. Endosomal pH-responsive Fe-based hyaluronate nanoparticles for doxorubicin delivery [J]. *Molecules*, 2021, 26(12): 3547.
- [52] Chen D Q, Lian S N, Sun J F, et al. Design of novel multifunctional targeting nano-carrier drug delivery system based on CD44 receptor and tumor microenvironment pH condition [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(3): 808-813.
- [53] Jangid A K, Solanki R, Patel S, et al. Improving anticancer activity of chrysin using tumor microenvironment pH-responsive and self-assembled nanoparticles [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(18): 15919-15928.
- [54] Maity B, Moorthy H, Govindaraju T. Tumor microenvironment pH-sensitive peptidomimetics for targeted anticancer drug delivery [J]. *Biochemistry*, 2025, 64(6): 1266-1275.
- [55] Wu Y H, He L, Zhao S B, et al. Tumor microenvironment pH-responsive size-transformable peptide self-assembling nanocarriers for tumor-specific treatment [J]. *Biomater Adv*, 2025, 173: 214293.
- [56] Tan H S, Liu Y L, Hou N, et al. Tumor microenvironment pH-responsive pentagonal gold prism-based nanoplatfor for multimodal imaging and combined therapy of castration-resistant prostate cancer [J]. *Acta Biomater*, 2022, 141: 408-417.
- [57] Chen K R, He J L, Zhou A W, et al. Ultrasound-activated sonophage synergizes sonodynamic therapy and saltoptosis for solid tumor eradication [J]. *Adv Mater*, 2026, 38(4): e08245.
- [58] Yang Y, Hu T T, Zhu Y F, et al. Layered double hydroxide-based sonosensitizer triggers "paraptosis+" multidimensional cell death network for augmented sonodynamic immunotherapy [J]. *Adv Mater*, 2026, 38(13): e22763.
- [59] Li H Y, Kong X J, Han S D, et al. Metalation of metal-organic frameworks: Fundamentals and applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2024, 53(11): 5626-5676.
- [60] Tan J, Ding B B, Chen H, et al. Gallium-magnesium layered double hydroxide for elevated tumor immunotherapy through multi-network synergistic regulation [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(21): 2501256.
- [61] Wang F, Wang K, Fang B R, et al. Hollow mesoporous Prussian blue nanozymes alleviate doxorubicin-induced cardiotoxicity by restraining oxidative stress associated with Nrf2 signaling [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2025, 686: 1074-1088.
- [62] Xing Z, Dong B Y, Zhang X X, et al. Cypate-loaded hollow mesoporous Prussian blue nanoparticle/hydrogel system for efficient photodynamic therapy/photothermal therapy dual-modal antibacterial therapy [J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2024, 112(1): 53-64.
- [63] Huo C M, Ding P L, Tong S Y, et al. Biomimetic nanozymes catalyze cascade reactions for enhanced tumor nanocatalytic therapy [J]. *Nanoscale Horiz*, 2025, 10(10): 2381-2396.
- [64] Du Q Q, Zhang Q F, Li J L, et al. Enhanced integrated therapy for breast cancer employing Honokiol-loaded mesoporous polydopamine nanoparticles in conjunction with photothermal effects and low-dose metformin [J]. *APL Bioeng*, 2025, 9: 016115.
- [65] Lao X Z, Liu M D, Chen P C. Synthesis and electrocatalytic applications of polyelemental nanoparticles [J]. *ACS Appl Energy Mater*, 2025, 8(10): 6246-6263.
- [66] Zhang C, Bu W B, Ni D L, et al. Synthesis of iron nanometallic glasses and their application in cancer

- therapy by a localized Fenton reaction [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(6): 2101-2106.
- [67] Cai S F, Liu J M, Ding J W, et al. Tumor-microenvironment-responsive cascade reactions by a cobalt-single-atom nanozyme for synergistic nanocatalytic chemotherapy [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(48): e202204502.
- [68] Wang X, Liu Y Q, Xue C C, et al. A protein-based cGAS-STING nanoagonist enhances T cell-mediated anti-tumor immune responses [J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 5685.
- [69] Lin Z, Cao R Y, Guo X Y, et al. Herbal medicine-derived natural product self-assembled nanoparticles: Orchestrating chemo-chemodynamic-immunotherapy for tumor combination therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(18): 2500913.
- [70] Zheng P, Ding B B, Jiang Z Y, et al. Ultrasound-augmented mitochondrial calcium ion overload by calcium nanomodulator to induce immunogenic cell death [J]. *Nano Lett*, 2021, 21(5): 2088-2093.
- [71] Meng S C, Liu Q, Dai R, et al. Development of a novel macroscopic regulation and microscopic intervention mode nanosystem for osteoporosis treatment [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 32: 101829.
- [72] Xue P, Hou M M, Sun L H, et al. Calcium-carbonate packaging magnetic polydopamine nanoparticles loaded with indocyanine green for near-infrared induced photothermal/photodynamic therapy [J]. *Acta Biomater*, 2018, 81: 242-255.
- [73] Shen Y Z, Ma H T. Oridonin-loaded lipid-coated calcium phosphate nanoparticles: Preparation, characterization, and application in A549 lung cancer [J]. *Pharm Dev Technol*, 2022, 27(5): 598-605.
- [74] Yang Y Y, Liu X, Zhang R Z, et al. Size-tunable micro-nano liposomes: Enhanced lung targeting and tumor penetration for combination treatment of lung cancer [J]. *Small*, 2025, 21(20): 2409593.
- [75] Liu M L, Lu B G, Yang G G, et al. Concave Pt-Zn nanocubes with high-index faceted Pt skin as highly efficient oxygen reduction catalyst [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(12): 2200147.
- [76] Saladino G M, Vogt C, Li Y Y, et al. Optical and X-ray fluorescent nanoparticles for dual mode bioimaging [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(3): 5077-5085.
- [77] Fu Y F, Xia F, Sun L L, et al. Anti-lung cancer therapy using nano-assembly particles of traditional Chinese Medicine formula [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 35: 102502.
- [78] Ye D, Ding D, Pan L Y, et al. Natural *Coptidis Rhizoma* nanoparticles improved the oral delivery of docetaxel [J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 8417-8436.
- [79] Lan J S, Nie W L, Bi Z J, et al. Astragalus polysaccharide-based nano-platforms loading PTX to boost chemo-immunotherapy for triple-negative breast cancer with intrinsic GLUT-targeting ability and immunoregulatory activity [J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 628.
- [80] Wei X J, Cao Z, Zhou H Y, et al. A translatable nanoprodug integrates traditional Chinese and western medicines for chemo-immunotherapy of hepatocellular carcinoma via ferroptosis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025: acsami.5c18878.
- [81] Hou Y, Chen L, Li Z Y, et al. Co-assembly of natural small molecules from *Cordyceps militaris* into a carrier-free hydrogel targeting Egr1-CSPG4-AKT signaling for glioblastoma therapy [J]. *Chem Eng J*, 2026, 532: 173945.
- [82] Zhang J, Bao C J, Zhang X L, et al. *Lycium Barbarum* polysaccharide-based hydrogel as a novel oral colon-targeted drug delivery system for enhanced MSS-CRC treatment by macrophage lipid reprogramming [J]. *Adv Funct Mater*, 2026, 36(33): e23769.
- [83] Zhan X, Xiao H, Wang Q, et al. Natural killer cell nano-engagers drive ferroptosis-immunomodulation synergy via inhibition of the Interleukin-6-JAK2-STAT3 Axis [J]. *J Control Release*, 2026, 390: 114581.
- [84] Wei C Q, Liu H Q, Zhang S, et al. Multi-stage regulated peptide microneedle for enhancing ferroptosis in melanoma therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2026, 36(32): e27288.
- [85] Xu H Y, Hu D X, Liu S X, et al. Folic acid-modified ginger-derived exosome-like nanoparticles co-delivering sunitinib suppress renal cell carcinoma via PI3K-Akt pathway inhibition, P-gp downregulation, and macrophage reprogramming [J]. *Adv Sci*, 2026, 13(6): e12563.
- [86] Zhang L L, Luo W K, Chen Y, et al. Green synthesis of boron-doped carbon dots from Chinese herbal residues for Fe³⁺ sensing, anti-counterfeiting, and photodegradation applications [J]. *J Clean Prod*, 2023, 422: 138577.
- [87] Yan Z K, Cheng H W, Liu Y P, et al. Reprogramming tumor cell death via processing natural drug to carbon dots overcomes collagen barrier and activates antitumor immunity [J]. *Adv Funct Mater*, 2026, 36(24): e22706.
- [88] Xin J W, Song M W, Liu X L, et al. A new strategy of using low-dose caffeic acid carbon nanodots for high resistance to poorly differentiated human papillary thyroid cancer [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 571.
- [89] Deng K, Zhang L L, Gao W, et al. A functional carbon dots induce ferroptosis by suppressing PLPP4 activity to inhibit glioblastoma growth [J]. *Chem Eng J*, 2023, 475: 146473.