

天然多酚纳米微粒材料研究进展及在癌症治疗中的应用

范广宇^{1,2}, 黎迎², 张倩倩², 陈星历³, 董政起², 李鑫^{1*}, 陆洋^{1,4*}

1. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 中国医学科学院北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

3. 扬州大学广陵学院, 江苏 扬州 225000

4. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

摘要: 多酚纳米微粒以其独特的特性, 为癌症治疗提供了崭新的前景, 在医药、食品和化妆品等领域受到广泛关注。天然多酚中的多酚结构通过多种氢键和疏水相互作用, 及与硼酸基团和多种金属离子的动态共价络合, 形成了很强的非共价作用进一步合成了各类多酚纳米微粒。多酚纳米微粒具有出色的癌细胞靶向性能, 也是优秀的药物递送平台, 在癌症治疗中展现出潜在的治疗能力。通过概述多酚纳米微粒在癌症治疗中的应用, 并对天然多酚基水凝胶、纳米微粒和聚合物的功能特性进行综述。强调了多酚纳米微粒在癌细胞靶向、药物递送、光响应、磁响应和治疗中的多重作用, 为天然多酚纳米微粒材料的研发及癌症领域治疗提供新思路。

关键词: 多酚; 纳米微粒; 癌症治疗; 水凝胶; 药物递送; 光响应智能释药系统; 磁响应智能释药系统

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)14-4953-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.14.030

Research progress on natural polyphenol nanoparticles and their applications in cancer therapy

FAN Guangyu^{1,2}, LI Ying², ZHANG Qianqian², CHEN Xingli³, DONG Zhengqi², LI Xin¹, LU Yang^{1,4}

1. School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

3. Guangling College of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

4. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Polyphenol nanoparticles with their unique properties provide a new prospect for cancer treatment, and have been widely concerned in the fields of medicine, food and cosmetics. The polyphenol structure in natural polyphenols forms a strong non-covalent interaction through a variety of hydrogen bonds and hydrophobic interactions, as well as dynamic covalent complexation with boric acid groups and various metal ions, and further synthesizes various polyphenol nanoparticles. Polyphenol nanoparticles have excellent cancer cell targeting properties and are also excellent drug delivery platforms. Most importantly, polyphenol nanoparticles have shown potential therapeutic power in cancer treatment. In this paper, the application of polyphenol nanoparticles in cancer therapy and the functional properties of natural polyphenol-based hydrogels, nanoparticles and polymers were reviewed. The multiple roles of polyphenol nanoparticles in cancer cell targeting, drug delivery, photoresponse, magnetic response and therapy were emphasized, providing new ideas for the research and development of natural polyphenol nanoparticles and cancer treatment.

Key words: polyphenol; nanoparticle; cancer treatment; hydrogel; drug delivery; photoresponsive intelligent drug delivery system; magnetic response intelligent drug delivery system

收稿日期: 2024-01-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82304733); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-022)

作者简介: 范广宇, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: 1103622319@qq.com

*通信作者: 李鑫, 男, 硕士, 副教授, 从事药物新剂型研究。E-mail: 102105@hrbcu.edu.cn

陆洋, 男, 博士, 教授, 从事中药新剂型与新技术研究。E-mail: landocean28@163.com

自然界中存在着一类广泛分布于植物、真菌、细菌和动物中的多酚类化合物,被称为天然多酚^[1-2]。一些常见的天然多酚包括表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)^[3-4]、没食子儿茶素(epigallocatechin, EGC)、表儿茶素没食子酸酯(epicatechin gallate, ECG)^[5]、儿茶素^[6]、鞣质酸^[7]、槲皮素^[8-9]、原花青素^[10]、没食子酸^[11]、棉酚^[12]、鞣花酸^[13]、白藜芦醇^[14]、咖啡酸^[15]、芦丁^[16]、原儿茶醛^[17]、姜黄素^[18]等(图 1)。据报道,天然多酚还具有独特的生物活性、物理化学特性,多酚结构通过多种途径与各种物质进行氢键、疏水性、 π - π 和阳离子- π 相互作用进行强结合^[19]。这些特性使天然多酚可用于制备黏附材料或修饰纳米材料表面,如氧化铁纳米微粒^[20-21]。需要注意的是,纳米微粒可通过

与多酚如鞣质酸及 EGCG 在纳米微粒表面的相互作用来增强其内吞行为^[22-23]。此外,儿茶酚或邻苯三酚部分可以形成动态共价键络合,与多种过渡金属离子配位,从而制备金属酚醛交联网络、涂层、纳米微粒或水凝胶^[24-28]。由于这些化学特性和功能特性,天然多酚的纳米微粒、纳米胶囊等生物材料得以广泛应用,以天然多酚为基础的药物递送系统则在近年来备受关注。本文旨在介绍天然多酚纳米微粒材料的各种类型及其在癌症治疗领域中的应用,概述了天然多酚与金属离子、药物、核酸、蛋白质和聚合物之间的相互作用,及这些相互作用如何用于制备多酚基生物材料。并且,本文探讨了天然多酚作为抗肿瘤制剂载体的潜力及其在癌症治疗中的应用,为癌症治疗提供新思路。

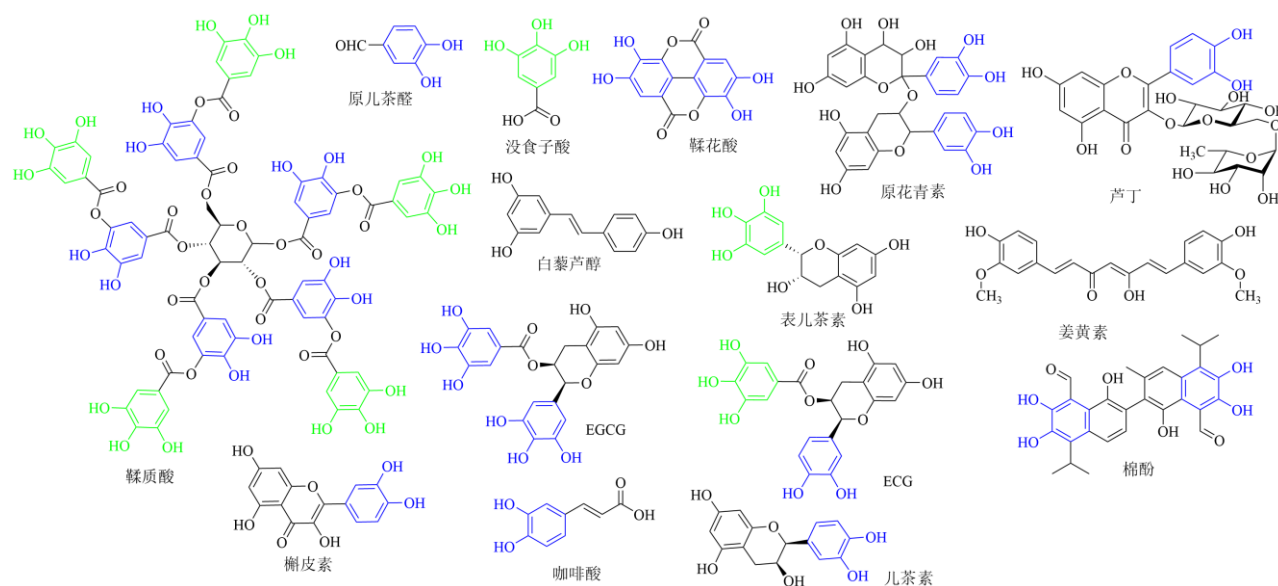


图 1 代表性天然多酚化合物的结构

Fig. 1 Structures of representing natural polyphenol compounds

1 天然多酚纳米微粒材料

天然多酚与金属离子、药物、核酸、蛋白质和聚合物间的共价或非共价相互作用,用于制备各种类型的多酚基生物材料,如多酚薄膜、胶囊、纳米粒子和水凝胶。

1.1 金属酚醛纳米微粒 (metal-phenolic nanoparticles, MPNs)

MPNs 是一类表面包覆有酚醛类化合物(通常是酚醛树脂或其他酚醛聚合物)的纳米微粒。MPNs 的制备方法多种多样,最常见的是通过将金属盐与酚醛化合物在适当的条件下混合反应而成。这一过程通常包括还原剂的使用,以将金属离子还原为金

属微粒,并将酚醛化合物附着到金属表面。

天然多酚与金属离子在溶液中形成协同配位,从而产生了多功能金属-酚醛纳米微粒^[11,29-31]。以聚乙烯吡咯烷酮存在为例,GA 和 Fe(III)在此条件下组装成了具有超小尺寸(约 5 nm)和中性表面的纳米微粒^[11]。这些纳米微粒具备出色的光热转换效率,可作为 pH 活化的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)造影剂使用。进一步,通过 MRI、光声成像和单光子发射计算机断层扫描标记纳米微粒上的 ¹²⁵I,实现了多模态成像^[32]。此外,纳米微粒内的 Fe(III)离子可以被 W(VI)或 ⁶⁴Cu(II)置换,用于敏化放疗和正电子发射断层扫描成

像^[33-34]。其中, W(VI) 离子对 X 射线的吸收强度较高, 增强了放射治疗效果。这些纳米微粒的体内降解可通过使用强金属离子分离剂, 如铁结合剂甲磺酸去铁胺实现分离, 从而促进金属-酚醛纳米微粒的释放消除^[35-36]。

酚醛类化合物在制备 MPNs 时起到关键作用, 其可以在纳米微粒表面形成一层包覆物。这层包覆物不仅可以保护金属微粒免受氧化或污染, 还可以赋予纳米微粒新的性质和应用。在生物医学领域, MPNs 可用于药物递送和癌症治疗。而通过调整制备条件、包覆物的类型和厚度及金属的种类, 可以调控 MPNs 的大小、形状、表面性质和化学反应活性。使其具有广泛的定制性, 以满足不同应用的需求。综上, MPNs 是一类多功能的纳米材料, 在癌症治疗领域有着潜在的应用前景。

1.2 药物-酚醛纳米微粒 (phenolic resin nanoparticles for drug delivery, PRND)

PRND 是一种药物纳米载体系统, 通常由药物和酚醛树脂组成。这种系统的设计旨在利用酚醛树脂的独特性质, 将药物包裹在微米至纳米尺度的颗粒中, 以改善药物的溶解性、稳定性和生物利用度, 同时减轻药物的毒性。

纳米微粒的构建可以通过多酚与药物分子的协同组装来实现。如一些天然多酚如鞣质酸、EGCG、儿茶素和原花青素, 能够形成动态共价硼酸盐-儿茶酚锁链, 与特定的蛋白酶抑制剂硼代佐米结合。这种组装方式将疏水性的硼代佐米与亲水性的多酚结合在一起, 形成具有 pH 响应性的超分子纳米微粒, 从而降低不良反应的风险。通过引入金属离子, 如 Fe(III), 还可以形成金属-酚醛配位网络, 提高硼代佐米-酚醛纳米微粒的稳定性^[37-38]。

PRND 可以有效地穿越生物体内的生物屏障, 如细胞膜或血脑屏障^[39-41]。且由于其具有纳米尺寸和高比表面积, 有助于药物的吸附和负载。负载药物时, 药物可以被包裹在酚醛纳米微粒的核心中, 从而保护药物免受光、氧气或酸碱条件的不利影响。同时 PRND 可以通过调整纳米微粒的组成和结构来实现药物的控制释放^[42]。使药物能够持续释放, 从而延长治疗效果。总的来说, PRND 代表了一种有潜力的纳米技术, 可以改善药物传递的效率和精确性, 同时降低不良反应。这些纳米微粒的设计和研发是纳米医学领域的重要研究方向之一, 有望为未来的治疗和诊断方法带来创新性的突破。

1.3 生物分子-酚醛纳米微粒

生物分子-酚醛纳米微粒是将生物分子与酚醛聚合物相结合, 形成纳米微粒结构。这些纳米微粒可以在抗肿瘤药物递送等生物医学应用中发挥关键作用。生物分子(如蛋白质或核酸)可以被载体化到酚醛纳米微粒中, 以提高其在体内的稳定性和生物利用度, 并实现控制释放。

天然多酚与蛋白质、核酸等生物分子之间可以发生非共价相互作用, 形成具备生物功能的纳米微粒^[43]。以 EGCG 和 siRNA 为例, 其可以在水溶液中协同自组装成均匀的约 50 nm 的纳米微粒^[19]。EGCG 与 siRNA 之间的结合是一个吸热反应, 其结合过程伴随着熵的增加。这些研究结果表明, EGCG 能够成功地与 siRNA 形成络合物, 这种相互作用可能主要由疏水作用和氢键相互作用所驱动^[44-45]。这些形成的纳米微粒在尿素和盐溶液中保持着稳定性, 但可能会受到表面活性剂如聚山梨醇酯-20(非离子表面活性剂)、曲拉通 X-100(阳离子表面活性剂)和十二烷基硫酸钠(阴离子表面活性剂)的影响而发生破坏。这说明 EGCG 与蛋白质间的相互作用主要是疏水相互作用, 而非氢键或离子相互作用^[44]。尽管 EGCG 形成的络合物可以抑制蛋白质的活性, 但在复合物解离后, 蛋白质的活性可以完全恢复^[46]。因此, 这些复合物能够在药物递送的过程中保护蛋白质免受降解和不良反应的影响, 但在递送至特定位点后, 复合物会解离, 以释放其治疗活性物质。

1.4 天然多酚聚合物

天然多酚聚合物是由天然存在的多酚化合物聚合而成的高分子化合物。多酚聚合物可以通过酯化反应、缩聚反应、交联反应和物理交联等多种方法形成。如聚乙二醇-嵌段共聚物(由赖氨酸、共赖氨酸和苯基硼酸构成)可以与 EGCG 形成稳定坚固的纳米微粒, 通过硼酸-邻苯二酚键相互连接, 确保稳定性^[47]。可用于药物传递、抗肿瘤靶向治疗等^[48-52]。

多酚聚合物因多酚结构而具有出色的抗氧化性, 有助于中和自由基并保护生物体, 且可用作药物递送载体, 实现药物的控制释放和靶向性^[53]。在组织工程、生物传感、药物制剂和医用材料方面具有广泛的应用, 如用于制备生物相容性的凝胶、填充材料和生物医学涂层^[54]。此外, 多酚可以通过非共价或共价交联方式来稳定聚合物胶束或纳米微粒^[55]。

1.5 天然多酚水凝胶

多酚水凝胶是一种基于多酚类化合物的凝胶材料,通常是由多酚分子与其他辅助物质相互作用形成的三维网络结构。这种凝胶通常具有水性基质,因此也被称为水凝胶。多酚水凝胶是一类天然生物活性材料,因其特殊的交联结构而表现出一系列突出的性能,包括黏附性、韧性和自愈性等,由于其独特的性质和应用潜力,在生物医学、药物传递等领域中受到广泛关注。近年来,生物医学和材料科学的交叉融合衍生了响应性水凝胶系统的出现^[56],这些系统可以对人体复杂环境做出响应,用于药物递送应用^[56-57]。这些水凝胶在准确诊断和治疗癌症中具有重要作用^[58-59]。

多酚类化合物具有多种特殊基团从而赋予了多酚材料卓越的黏附性等性能^[60-62],这些性质使其成为现代智能生物医学水凝胶所需的关键特性之一。多酚基水凝胶通过引入多酚到水凝胶体系中,显著改善了水凝胶的结构和性能。这些先进的材料集成了水凝胶和多酚的优点,增强了水凝胶的黏附性,使其能够适应复杂的体内环境,而为生物医学领域带来了巨大的创新^[63]。

2 天然多酚作为抗肿瘤制剂载体

瘤细胞的无限增殖是癌症发展的关键因素之一。通过突变、失控的生长调控、遗传稳定性丧失等机制,使肿瘤细胞在体内不受约束地增殖,导致肿瘤的形成和进展,严重影响机体的生理功能和健康状态。常见的方法有诱导肿瘤细胞发生凋亡、干扰细胞信号传导、抑制肿瘤细胞增殖等实现抗肿瘤作用。多酚已被发现对多种肿瘤细胞具有明显的抑制作用,不同的多酚抗肿瘤制剂在治疗癌症时有不同的特点与效果,本文将对几种天然多酚抗肿瘤制剂载体平台进行综述。

2.1 天然多酚水凝胶用于癌症治疗

多酚类水凝胶具备抗肿瘤药物负载和释放能力等特点,适用于肿瘤的局部植入治疗^[33]。将多酚类水凝胶与传统治疗方法,如手术切除和局部放疗相结合,往往能够产生更为显著的治疗效果。

多酚水凝胶可以作为药物的优越载体,将化疗药物有效地包裹在凝胶结构中。实现药物的缓慢释放,延长药物在体内的作用时间,降低毒性副作用,提高治疗效果。此外,可以通过改变凝胶的表面性质,使其特异性地与癌细胞相互作用。有助于将化疗药物精确传递到肿瘤部位,减少对健康组织的损

害。如 Chauhan 等^[64]和 Hu 等^[65]将一些抗癌药物(吉西他滨、伊立替康)封装在羧基水凝胶中,通过该纳米复合物来靶向治疗胰腺癌。重要的是,多酚水凝胶中的多酚类化合物具有强大的抗氧化特性,可以帮助减轻化疗引起的氧化应激和毒性。Lee 等^[66]已经成功建立了基于多酚基水凝胶的药物递送平台,其基础是多巴胺和苯硼酸改性透明质酸。这一多酚基水凝胶系统具有出色的注射性能和治愈能力,可以通过周围注射并延长在体内的停留时间,从而在小鼠 A549 肿瘤模型中取得良好的抗肿瘤效果。

然而,多酚水凝胶在化疗领域的研究仍处于早期阶段,需要进一步的实验室研究和临床试验来验证其疗效和安全性,有望为化疗提供新的治疗选择,改善癌症患者的生活质量。多酚水凝胶在免疫治疗领域的应用具有潜在的重要性,尤其是在癌症免疫治疗方面。多酚水凝胶可以用作载体,将抗原(如癌细胞特异性抗原)装载在其中,提高其在免疫细胞表面的递呈效率,激发免疫系统对癌细胞的识别和攻击。此外,还可以结合免疫佐剂,增强其稳定性和生物利用度。这些佐剂可用于激活免疫细胞,增强它们对癌症细胞的免疫反应。相对于传统的药物载体,这些纳米水凝胶材料具备更好的生物相容性、更低的免疫原性及更长的循环时间,具有广泛的应用前景^[67]。

2.2 天然多酚光响应智能释药系统

多酚纳米微粒的光响应在癌症治疗中具有重要作用。多酚纳米微粒可以被设计成光敏剂,这意味着其在受到特定波长的光照射后会发生化学或物理变化。这种光敏剂性质使多酚纳米微粒能够在光照射下或通过吸收特定波长来释放能量或引发特定反应,进而用于光热治疗。当多酚纳米微粒在癌细胞附近被激发时,通过释放热量,导致附近的癌细胞受到热损伤并死亡。该技术作为一种局部治疗方法,对周围正常组织的损伤较小。此外,多酚纳米微粒还可以在光照射下激活光动力疗法。该过程包括将光敏剂注射入体内,通过特定波长的光照射激活光敏剂,从而生成具有细胞毒性的活性氧自由基,用于靶向破坏癌细胞。多酚纳米微粒的光响应性质使其在癌症治疗中成为有前景的治疗工具。这种方法结合了光学、化学和医学领域的知识,有望提高癌症治疗的效果和精确性。

EGCG 已被广泛研究,显示出对多种肿瘤的预防和治疗潜力。另一方面,近红外第 3 窗口响应纳

米平台的发展引起了癌症治疗领域的关注^[68]。随着医学的发展和化学疗法的进步,光热疗法逐渐成为备受关注的癌症治疗方法^[69-70],因其低不良反应和高治疗效率而备受关注^[71]。光热反应已被应用于纳米平台,用于癌症治疗领域^[72]。金作为一种金属元素,具有出色的物理特性和可塑性,其吸收光后释放热量的特性已引起肿瘤学家的关注^[73]。在研究中,金纳米微粒已被证明在癌症治疗中有效。当金纳米微粒受到光源照射时,会释放热量,从而杀死周围的癌细胞^[74-76]。与仅在表面实现等离子体共振的固体金纳米微粒相比,金纳米笼(AuNCs)具有中空多孔结构,可提高药物载荷能力、光热转换效率,并且能够在近红外区域发挥作用^[77]。AuNCs 具有可调节的局部表面等离子体共振带及良好的生物相容性,使其成为癌症治疗的理想载体^[78]。由于 AuNCs 在内外表面均具有等离子体共振吸收,因此被认为是更出色的光-热转换剂,可通过发热来诱导肿瘤凋亡^[79-82]。而且,与金纳米棒和金纳米壳相比,AuNCs 具有更大的自由体积,因此是理想的药物载体。

EGCG 作为一种天然活性化合物,已在体内、外实验中显示出抗肿瘤活性^[83-84]。然而,EGCG 自身存在稳定性差、生物利用度低、吸收差和迅速代谢等问题,限制了其在肿瘤治疗中的应用。因此,迫切需要一种能够有效装载和释放 EGCG 的载体来克服这些问题。而 AuNCs 金属纳米笼作为有效载体,可实现 EGCG 的抗肿瘤释放,并在近红外光照射下产生协同作用,从而抑制肿瘤细胞的增殖^[85]。总之,这项研究提出了一种光热治疗策略,利用 AuNCs 作为载体,成功实现了 EGCG 的抗肿瘤释放,并且通过近红外光照射引发光热效应,促进了肿瘤细胞的凋亡。这一策略为肝细胞癌的治疗提供了新的可能性,同时也为将 EGCG 等天然药物用于肿瘤治疗提供了一种有效的途径,但这种新技术需要进一步的研究来验证其在临床应用中的可行性和安全性,为患者提供更有效的治疗选择。

2.3 天然多酚磁响应智能释药系统

多酚纳米微粒的磁响应特性在癌症治疗中具有潜在应用。多酚纳米微粒由于磁性纳米微粒(magnetic nanoparticles, MPs)的存在而具有磁响应性,表明可以在外部磁场的作用下实现靶向输送和定位,从而提高了治疗的精确性^[86]。此外,磁响应性还赋予多酚纳米微粒在核磁共振成像引导下的肿

瘤治疗中潜在的应用价值。在癌症治疗方面的应用是其可以作为药物载体,通过磁响应性实现药物的定向输送到肿瘤部位,减少了对正常组织的损害。其次,多酚纳米微粒可以通过磁光热治疗实现局部肿瘤的热疗,利用外部磁场引导纳米微粒在肿瘤内部产生热量,导致癌细胞的死亡。

发展一种基于光热疗法的新型药物传递系统,能够可靠地在肿瘤部位富集,通过相加或协同作用来提高治疗效果具有重要意义^[87-88]。光热疗法与免疫治疗联用成为了一种有效的癌症治疗策略^[89-91]。为了更好地实现这一联合治疗,MPs 特别是氧化铁纳米微粒已成为一种具有潜力的载体,因为它们可以通过外部磁场有效地将多酚药物传递到肿瘤部位,从而进行成像和治疗。与此同时,近红外染料吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)可用于光热治疗,而免疫刺激剂 R837 盐酸盐(R837)能够激活免疫反应^[92-93]。因此,提出了一种潜在的递送系统,该系统能够高效地携带 ICG 和 R837,实现可控的光热疗法和免疫治疗的协同作用。这一系统的核心是以 Fe_3O_4 MPs 为基础,ICG 通过静电相互作用被装载到其上。然后,经过 R837 预处理的聚乙二醇多酚被用来包裹 ICG 装载的 MPs,形成 ICG/R837 装载的 MPs 复合物。这个涂层包被不仅有助于 R837 在外部表面的装载,还延长了药物在体内的循环时间。MIRDs (ICG/R837 装载的 MPs 复合物)作为这一传递系统具有均匀的尺寸、高度的超顺磁性和强磁性,可用于 MRI 引导和空间磁靶向。在静脉注射后,MIRDs 在外部磁场的作用下,可以显著提高在肿瘤部位的富集能力^[94]。这种新型药物递送系统在抑制残余、转移和复发的肿瘤方面表现出强大的抗癌疗效,为癌症治疗开辟了新的前景。

3 结语与展望

天然多酚类物质可以用来制备纳米材料、聚合物和水凝胶,用于癌症治疗。还可以利用其还原性,发挥抗氧化活性和超强粘附特性,也可将其制成可用于肿瘤诊断和治疗的特殊光学性能的纳米材料。天然多酚在传递传统小分子药物方面显示出巨大的潜力,通过非共价相互作用或动态共价连接,这些分子可以作为结构和功能合成子,用于构建功能生物材料。天然多酚被制成涂层、薄膜、胶囊、纳米微粒和水凝胶,用于输送各种药物分子。天然多酚也可以作为药物,被包裹于载体中,其固有的抗癌活性赋予了合成材料额外的功能。通过在体系中引

入动态金属-酚配位或邻苯二酚-硼酸盐键,可以调节这些材料的稳定性和响应性。为制备具有多模态成像、多刺激反应和化学光热治疗的一体化纳米材料提供了机会,其独特的化学和功能特性为设计智能给药系统提供了独特的平台。

在光响应智能释药系统方面,多酚纳米微粒可以被设计成光敏剂,在受到特定波长的光照射后释放能量或引发特定反应,用于光热治疗或光动力疗法。这种方法可以实现局部治疗,减少对周围正常组织的损伤,同时提高治疗肿瘤的精确性和效果。在磁响应智能释药系统方面,多酚纳米微粒由于其磁响应性,在外部磁场的作用下可以实现药物的靶向输送和定位,从而提高了治疗的精确性。此外,多酚纳米微粒还可以通过磁光热治疗实现局部肿瘤的热疗,进一步提高了治疗效果。

虽然天然多酚纳米微粒在癌症治疗领域拥有巨大的潜力,但其在临床应用中仍面临一些挑战,包括稳定性、生物利用度、安全性等问题。因此,需要进一步的研究和临床试验验证其在癌症治疗中的可行性和安全性,为患者提供更有效的治疗选择。综上,多酚纳米微粒具有结构灵活、制备工艺简单、毒性低等优点,在生物医学研究中具有广阔的应用前景。若能克服生物医学领域长期存在的科学技术挑战,以进一步优化多酚纳米微粒的构建,那将会对未来的药物递送技术和癌症治疗发展产生重要而深远的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Leri M, Scuto M, Ontario M L, *et al.* Healthy effects of plant polyphenols: Molecular mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1250.
- [2] 赵盈, 於天, 郑志刚, 等. 多酚在植物中的分布及其生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(17): 5825-5832.
- [3] 李晓阳, 吴志平, 王梦馨, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯抗癌分子机制及其应用的研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(13): 3217-3229.
- [4] Yan X J, Zhang X L, McClements D J, *et al.* Co-encapsulation of epigallocatechin gallate (EGCG) and curcumin by two proteins-based nanoparticles: Role of EGCG [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(48): 13228-13236.
- [5] Hu B, Shen Y, Adamcik J, *et al.* Polyphenol-binding amyloid fibrils self-assemble into reversible hydrogels with antibacterial activity [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(4): 3385-3396.
- [6] 廖佳伟, 金晨, 陈志, 等. 鸡血藤化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6866-6877.
- [7] Guo J L, Tardy B L, Christofferson A J, *et al.* Modular assembly of superstructures from polyphenol-functionalized building blocks [J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(12): 1105-1111.
- [8] 张冬梅, 杨强, 刘敏. 槲皮素防治急性肝损伤作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(12): 3166-3173.
- [9] 李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1636-1653.
- [10] Liu C Y, Shen W W, Li B N, *et al.* Natural polyphenols augment cytosolic protein delivery by a functional polymer [J]. *Chem Mater*, 2019, 31(6): 1956-1965.
- [11] Liu F Y, He X X, Chen H D, *et al.* Gram-scale synthesis of coordination polymer nanodots with renal clearance properties for cancer theranostic applications [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8003.
- [12] Tian X, Ruan J X, Huang J Q, *et al.* Characterization of gossypol biosynthetic pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(23): E5410-E5418.
- [13] Kim S, Nishimoto S K, Bumgardner J D, *et al.* A chitosan/beta-glycerophosphate thermo-sensitive gel for the delivery of ellagic acid for the treatment of brain cancer [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(14): 4157-4166.
- [14] 王真, 陈立伟. 白藜芦醇抗肿瘤药理作用机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(2): 445-452.
- [15] Richard S, Saric A, Boucher M, *et al.* Antioxidative theranostic iron oxide nanoparticles toward brain tumors imaging and ROS production [J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(10): 2812-2819.
- [16] 李珂, 冯亚莉, 曹瑞梅, 等. 芦丁的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(20): 6413-6424.
- [17] 杨世瑜, 肖雨, 安春娜, 等. 原儿茶醛的神经保护作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(7): 2463-2471.
- [18] 陈雅彤, 范妮, 胡蕊蕊, 等. 姜黄素的免疫调节作用及其肿瘤免疫治疗的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(6): 1414-1419.
- [19] Shen W W, Wang Q W, Shen Y, *et al.* Green tea catechin dramatically promotes RNAi mediated by low-molecular-weight polymers [J]. *ACS Cent Sci*, 2018, 4(10): 1326-1333.
- [20] Gan D L, Xu T, Xing W S, *et al.* Mussel-inspired contact-active antibacterial hydrogel with high cell affinity, toughness, and recoverability [J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(1): 1805964.
- [21] Kakinen A, Adamcik J, Wang B, *et al.* Nanoscale inhibition of polymorphic and ambidextrous IAPP amyloid aggregation with small molecules [J]. *Nano Res*, 2018, 11(7): 3636-3647.

- [22] Untener E A, Comfort K K, Maurer E I, *et al.* Tannic acid coated gold nanorods demonstrate a distinctive form of endosomal uptake and unique distribution within cells [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5(17): 8366-8373.
- [23] Sherwood J, Rich M, Lovas K, *et al.* T₁-Enhanced MRI-visible nanoclusters for imaging-guided drug delivery [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(32): 11785-11792.
- [24] Filippidi E, Cristiani T R, Eisenbach C D, *et al.* Toughening elastomers using mussel-inspired iron-catechol complexes [J]. *Science*, 2017, 358(6362): 502-505.
- [25] Holten-Andersen N, Harrington M J, Birkedal H, *et al.* pH-induced metal-ligand cross-links inspired by mussel yield self-healing polymer networks with near-covalent elastic moduli [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(7): 2651-2655.
- [26] Lee B P, Konst S. Novel hydrogel actuator inspired by reversible mussel adhesive protein chemistry [J]. *Adv Mater*, 2014, 26(21): 3415-3419.
- [27] Wang Z, Zou Y, Li Y W, *et al.* Metal-containing polydopamine nanomaterials: Catalysis, energy, and theranostics [J]. *Small*, 2020, 16(18): e1907042.
- [28] Yu Y L, Li P F, Zhu C L, *et al.* Multifunctional and recyclable photothermally responsive cryogels as efficient platforms for wound healing [J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(35): 1904402.
- [29] Li K, Xiao G, Richardson J J, *et al.* Targeted therapy against metastatic melanoma based on self-assembled metal-phenolic nano complexes comprised of green tea catechin [J]. *Adv Sci*, 2019, 6(5): 1801688.
- [30] Liu P Y, Miao Z H, Li K, *et al.* Biocompatible Fe³⁺-TA coordination complex with high photothermal conversion efficiency for ablation of cancer cells [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 167: 183-190.
- [31] Shen S D, Jiang D W, Cheng L, *et al.* Renal-clearable ultrasmall coordination polymer nanodots for Chelator-free ⁶⁴Cu-labeling and imaging-guided enhanced radiotherapy of cancer [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(9): 9103-9111.
- [32] Chen L, Chen J Y, Qiu S S, *et al.* Biodegradable nanoagents with short biological half-life for SPECT/PAI/MRI multimodality imaging and PTT therapy of tumors [J]. *Small*, 2018, 14(4): 2700-2709.
- [33] He G, Chen S, Xu Y J, *et al.* Charge reversal induced colloidal hydrogel acts as a multi-stimuli responsive drug delivery platform for synergistic cancer therapy [J]. *Mater Horiz*, 2019, 6(4): 711-716.
- [34] Li L, Han X, Wang M F, *et al.* Recent advances in the development of near-infrared organic photothermal agents [J]. *Chem Eng J*, 2021, 417: 128844.
- [35] Wang Y B, Wang Z, Xu C N, *et al.* A disassembling strategy overcomes the EPR effect and renal clearance dilemma of the multifunctional theranostic nanoparticles for cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2019, 197: 284-293.
- [36] Xu C N, Wang Y B, Yu H Y, *et al.* Multifunctional theranostic nanoparticles derived from fruit-extracted anthocyanins with dynamic disassembly and elimination abilities [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8): 8255-8265.
- [37] Wang Y, Wu Y S, Li K, *et al.* Ultralong circulating lollipop-like nanoparticles assembled with gossypol, doxorubicin, and polydopamine via π - π stacking for synergistic tumor therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(1): 1805582.
- [38] 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.
- [39] Liu F Y, Peng B, Li M, *et al.* Targeted disruption of tumor vasculature via polyphenol nanoparticles to improve brain cancer treatment [J]. *Cell Rep Phys Sci*, 2022, 3(1): 100691.
- [40] Velásquez-Jiménez D, Corella-Salazar D A, Zuñiga-Martínez B S, *et al.* Phenolic compounds that cross the blood-brain barrier exert positive health effects as central nervous system antioxidants [J]. *Food Funct*, 2021, 12(21): 10356-10369.
- [41] Zhang Y, Lv C Y, Zhao G H. Ways to enhance the bioavailability of polyphenols in the brain: A journey through the blood-brain barrier [J]. *Food Rev Int*, 2022, 38(Sup1): 812-828.
- [42] Wang C P, Sang H J, Wang Y T, *et al.* Foe to friend: Supramolecular nanomedicines consisting of natural polyphenols and bortezomib [J]. *Nano Lett*, 2018, 18(11): 7045-7051.
- [43] Kuzuhara T, Sei Y, Yamaguchi K, *et al.* DNA and RNA as new binding targets of green tea catechins [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(25): 17446-17456.
- [44] Chung J E, Tan S S, Gao S J, *et al.* Self-assembled micellar nano complexes comprising green tea catechin derivatives and protein drugs for cancer therapy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2014, 9(11): 907-912.
- [45] Wang D G, Wang T T, Yu H J, *et al.* Engineering nanoparticles to locally activate T cells in the tumor microenvironment [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(37): eaau6584.
- [46] Shin M, Lee H A, Lee M, *et al.* Targeting protein and peptide therapeutics to the heart via tannic acid modification [J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(5): 304-317.
- [47] Cheng T J, Liu J J, Ren J, *et al.* Green tea catechin-based complex micelles combined with doxorubicin to overcome cardiotoxicity and multidrug resistance [J]. *Theranostics*, 2016, 6(9): 1277-1292.

- [48] Le Z C, Chen Y T, Han H H, *et al.* Hydrogen-bonded tannic acid-based anticancer nanoparticle for enhancement of oral chemotherapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(49): 42186-42197.
- [49] Li N, Yang X, Liu W, *et al.* Tannic acid cross-linked polysaccharide-based multifunctional hemostatic microparticles for the regulation of rapid wound healing [J]. *Macromol Biosci*, 2018, 18(11): e1800209.
- [50] López C M, Pich A. Supramolecular stimuli-responsive microgels crosslinked by tannic acid [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2018, 39(6): e1700808.
- [51] Wang C Y, Li Y H, Ma Y Q, *et al.* Thermoresponsive polymeric nanoparticles based on poly(2-oxazoline)s and tannic acid [J]. *J Polym Sci Part A Polym Chem*, 2018, 56(14): 1520-1527.
- [52] 王艳兵. 铁-多酚配位聚合物纳米颗粒的构建及抗肿瘤研究 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2020.
- [53] Wang D X, Wang T T, Zhang Z H, *et al.* Recent advances in the effects of dietary polyphenols on inflammation *in vivo*: Potential molecular mechanisms, receptor targets, safety issues, and uses of nanodelivery system and polyphenol polymers [J]. *Curr Opin Food Sci*, 2022, 48: 100921.
- [54] Wang X Y, Fan Y L, Yan J J, *et al.* Engineering polyphenol-based polymeric nanoparticles for drug delivery and bioimaging [J]. *Chem Eng J*, 2022, 439: 135661.
- [55] Vittorio O, Curcio M, Cojoc M, *et al.* Polyphenols delivery by polymeric materials: Challenges in cancer treatment [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 162-180.
- [56] Li J Y, Mooney D J. Designing hydrogels for controlled drug delivery [J]. *Nat Rev Mater*, 2016, 1(12): 16071.
- [57] Cooper R C, Yang H. Hydrogel-based ocular drug delivery systems: Emerging fabrication strategies, applications, and bench-to-bedside manufacturing considerations [J]. *J Control Release*, 2019, 306: 29-39.
- [58] Feng C, Ouyang J, Tang Z M, *et al.* Germanene-based theranostic materials for surgical adjuvant treatment: Inhibiting tumor recurrence and wound infection [J]. *Matter*, 2020, 3(1): 127-144.
- [59] Hu Q Y, Li H J, Archibong E, *et al.* Inhibition of post-surgery tumour recurrence via a hydrogel releasing CAR-T cells and anti-PDL1-conjugated platelets [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(9): 1038-1047.
- [60] Liu Y L, Ai K L, Lu L H. Polydopamine and its derivative materials: Synthesis and promising applications in energy, environmental, and biomedical fields [J]. *Chem Rev*, 2014, 114(9): 5057-5115.
- [61] Wang W Y, Tang Z, Zhang Y, *et al.* Mussel-inspired polydopamine: The bridge for targeting drug delivery system and synergistic cancer treatment [J]. *Macromol Biosci*, 2020, 20(10): 2000222.
- [62] Lee B P, Dalsin J L, Messersmith P B. Synthesis and gelation of DOPA-modified poly (ethylene glycol) hydrogels [J]. *Biomacromolecules*, 2002, 3(5): 1038-1047.
- [63] Xie C M, Wang X, He H, *et al.* Mussel-inspired hydrogels for self-adhesive bioelectronics [J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(25): 1909954.
- [64] Chauhan S S, Shetty A B, Hatami E, *et al.* Pectin-tannic acid nano-complexes promote the delivery and bioactivity of drugs in pancreatic cancer cells [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(3): 285.
- [65] Hu F B, Zhang R H, Guo W, *et al.* PEGylated-PLGA nanoparticles coated with pH-responsive tannic acid-Fe(III) complexes for reduced premature doxorubicin release and enhanced targeting in breast cancer [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(6): 2161-2173.
- [66] Lee A L Z, Voo Z X, Chin W, *et al.* Injectable coacervate hydrogel for delivery of anticancer drug-loaded nanoparticles *in vivo* [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(16): 13274-13282.
- [67] Waldman A D, Fritz J M, Lenardo M J. A guide to cancer immunotherapy: From T cell basic science to clinical practice [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(11): 651-668.
- [68] Shen J C, Karges J, Xiong K, *et al.* Cancer cell membrane camouflaged iridium complexes functionalized black-titanium nanoparticles for hierarchical-targeted synergistic NIR-II photothermal and sonodynamic therapy [J]. *Biomaterials*, 2021, 275: 120979.
- [69] Chang L N, Huang S C, Zhao X J, *et al.* Preparation of ROS active and photothermal responsive hydroxyapatite nanoplateforms for anticancer therapy [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 125: 112098.
- [70] Cui X, Lu G H, Fang F, *et al.* Iron self-boosting polymer nanoenzyme for low-temperature photothermal-enhanced ferrotherapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(26): 30274-30283.
- [71] Zheng Y J, Li Q Q, Wu J, *et al.* All-in-one mitochondria-targeted NIR-II fluorophores for cancer therapy and imaging [J]. *Chem Sci*, 2020, 12(5): 1843-1850.
- [72] Ding J X, Gao B B, Chen Z H, *et al.* An NIR-triggered Au nanocage used for photo-thermo therapy of chronic wound in diabetic rats through bacterial membrane destruction and skin cell mitochondrial protection [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 779944.
- [73] Goddard Z R, Marín M J, Russell D A, *et al.* Active targeting of gold nanoparticles as cancer therapeutics [J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(23): 8774-8789.
- [74] Cheng X J, Zhou X X, Xu J W, *et al.* Furin enzyme and pH

- synergistically triggered aggregation of gold nanoparticles for activated photoacoustic imaging and photothermal therapy of tumors [J]. *Anal Chem*, 2021, 93(26): 9277-9285.
- [75] He J S, Liu S J, Zhang Y R, *et al.* The application of and strategy for gold nanoparticles in *Cancer* immunotherapy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 687399.
- [76] Medici S, Peana M, Coradduzza D, *et al.* Gold nanoparticles and cancer: Detection, diagnosis and therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 76: 27-37.
- [77] Hubert C, Chomette C, Désert A, *et al.* Versatile template-directed synthesis of gold nanocages with a predefined number of windows [J]. *Nanoscale Horiz*, 2021, 6(4): 311-318.
- [78] Sun M Q, Duan Y C, Ma Y M, *et al.* Cancer cell-erythrocyte hybrid membrane coated gold nanocages for near infrared light-activated photothermal/radio/chemotherapy of breast cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 6749-6760.
- [79] Fang X Y, Lui K H, Li S Y, *et al.* Multifunctional nanotheranostic gold nanocage/selenium core-shell for PAI-guided chemo-photothermal synergistic therapy *in vivo* [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 10271-10284.
- [80] Hu Y N, Huang S C, Zhao X J, *et al.* Preparation of photothermal responsive and ROS generative gold nanocages for cancer therapy [J]. *Chem Eng J*, 2021, 421: 129744.
- [81] Jindal M, Nagpal M, Singh M, *et al.* Gold nanoparticles-boon in cancer theranostics [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(40): 5134-5151.
- [82] Farahavar G, Abolmaali S S, Nejatollahi F, *et al.* Single-chain antibody-decorated Au nanocages@liposomal layer nanoprobe for targeted SERS imaging and remote-controlled photothermal therapy of melanoma cancer cells [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 124: 112086.
- [83] 王琴, 杨斌, 顾健, 等. 中药多酚类成分抗肿瘤表观遗传机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4722-4731.
- [84] 董雅楠. 表没食子儿茶素没食子酸酯抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(4): 1008-1013.
- [85] Gao W R, Fan X Y, Bi Y L, *et al.* Preparation of NIR-responsive gold nanocages as efficient carrier for controlling release of EGCG in anticancer application [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 926002.
- [86] Ahmad M, Minhas M U, Sohail M, *et al.* Comprehensive review on magnetic drug delivery systems: A novel approach for drug targeting [J]. *J Pharm Altern Med*, 2013: 13-21.
- [87] Liu Y R, Lang T Q, Zheng Z, *et al.* *In vivo* environment-adaptive nano complex with tumor cell-specific cytotoxicity enhances T cells infiltration and improves cancer therapy [J]. *Small*, 2019, 15(43): e1902822.
- [88] Lu G H, Li F, Zhang F, *et al.* Amplifying nanoparticle targeting performance to tumor via diels-alder cycloaddition [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(30): 1707596.
- [89] Chen Q, Huang G J, Wu W T, *et al.* A hybrid eukaryotic-prokaryotic nanoplatfrom with photothermal modality for enhanced antitumor vaccination [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(16): e1908185.
- [90] Liu H J, Hu Y, Sun Y J, *et al.* Co-delivery of bee venom melittin and a photosensitizer with an organic-inorganic hybrid nanocarrier for photodynamic therapy and immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(11): 12638-12652.
- [91] Yin T, Wu H G, Zhang Q, *et al.* *In vivo* targeted therapy of gastric tumors via the mechanical rotation of a flower-like Fe₃O₄@Au nanoprobe under an alternating magnetic field [J]. *NPG Asia Mater*, 2017, 9(7): e408.
- [92] Hou W X, Zhao X, Qian X Q, *et al.* pH-Sensitive self-assembling nanoparticles for tumor near-infrared fluorescence imaging and chemo-photodynamic combination therapy [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(1): 104-116.
- [93] Zhang F, Zhao L J, Wang S M, *et al.* Construction of a biomimetic magnetosome and its application as a SiRNA carrier for high-performance anticancer therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(1): 1703326.
- [94] Zhang F, Lu G H, Wen X L, *et al.* Magnetic nanoparticles coated with polyphenols for spatio-temporally controlled cancer photothermal/immunotherapy [J]. *J Control Release*, 2020, 326: 131-139.

[责任编辑 赵慧亮]