

金属-多酚网络在肿瘤诊疗中的研究进展

胥芷灵¹, 贾永艳¹, 祝侠丽¹, 直炜炜¹, 李东红¹, 黄胜楠^{2,3}

(1. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学中医科学院, 河南 郑州 450046; 3. 河南省肿瘤重大疾病靶向治疗和诊断重点实验室, 郑州大学, 河南 郑州 410005)

摘要:金属离子在生物医学和化学催化等领域发挥着重要的作用,多酚是广泛存在于植物中具有潜在保健作用的化合物,金属离子和多酚结构可以相互交联自组装形成金属-多酚网络(metal-polyphenolic network, MPN),发挥金属与多酚的协同效应。近年来,基于 MPN 的表面涂层具有独特的优势被广泛用于装载各种抗肿瘤药物和构建多功能治疗诊断纳米服务平台,具有显著的诊疗效果。该文首先介绍了 MPN 的构建类型,详细论述了 MPN 的功能特性及其在肿瘤诊疗应用中的最新进展,包括肿瘤生物医学成像和抗肿瘤疗法。最后,总结了 MPN 在肿瘤治疗中的研究进展,并对其在纳米医学中的发展趋势进行了展望。

关键词:金属-多酚网络;肿瘤诊疗;纳米医学

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2022)06-0463-10

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2022.06.A006

Research Progress of Metal-polyphenol Network in Tumor Therapy

XU Zhi-ling¹, JIA Yong-yan¹, ZHU Xia-li¹, ZHI Wei-wei¹, LI Dong-hong¹, HUANG Sheng-nan^{2,3}

(1. Pharmacy College, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Targeting Therapy and Diagnosis for Critical Diseases of Henan Province, Zhengzhou University, Zhengzhou 410005, China)

Abstract: Metal ions are applied in biomedicine, chemical catalysis and other fields, while polyphenols are compounds that widely exist in plants and have potential use in health care. Metal ions and polyphenol structures can be cross-linked and self-assembled to form metal-polyphenolic network (MPN) with a synergistic effect of two components. In recent years, the surface coating based on MPN has been widely used to load various antitumor drugs, and to construct a multifunctional nano service platform for diagnosis and treatment with unique advantages. In this article the constructions and characteristics of MPN, the latest progress of its application in biological imaging and antitumor therapy are introduced; and the development trend of metal-polyphenol materials in nano medicine is discussed.

Key words: metal-polyphenolic network; tumor theranostics; nano medicine

恶性肿瘤严重威胁人类健康和生命,迄今为止,多学科领域已相互协作以期实现对癌症的早期诊断、精确监测和有效治疗^[1]。近些年来,纳米医学发展迅速,其中纳米载体被认为是药物递送有希望的候选者^[2]。纳米载体可提高药物溶解度,延长血液循环,并通过增强的渗透性和保留(enhanced permeability and retention, EPR)效应促进药物在实体瘤病

灶的积累^[3]。然而有时这些给药系统存在复杂的制备过程及载药量低等缺点^[4],因此,开发新型纳米载体或赋予其更多功能是缓解纳米药物临床应用瓶颈的一项持续任务。多酚类物质广泛存在于天然植物中,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗辐射、抗血栓形成的作用^[5],是 FDA 批准可用于食品和药品的材料^[6]。多酚中丰富的酚类可与金属离子螯合自组装形成金属-多酚网络(metal polyphenol network, MPN),有界面存在时可以粘附在界面形成纳米涂层^[7]。丰富的多酚和金属离子赋予 MPN 多种特性,拓宽了其在肿瘤诊疗中的应用。基于 MPN 的纳米载体在装载肿瘤治

收稿日期:2022-01-06;修回日期:2022-04-27

基金项目:国家自然科学基金(82003298);河南省博士后科研项目(201901025);河南省肿瘤重大疾病靶向治疗和诊断重点实验室开放课题(NMZL2020102);河南中医药大学科研创新重点项目(2021KYCX006)

通信作者:黄胜楠, E-mail: huangsn2014@126.com

疗药物的同时,不同的配体和生物分子可加载到 MPN 中,用于靶向药物递送、环境刺激型药物释放或不同方法组合治疗^[8]。MPN 中的金属离子不仅有助于交联多酚,还用于实现生物成像、改变信号通路和肿瘤治疗等功能^[9]。本文主要综述 MPN 的结构类型和特性,以及它在肿瘤诊断治疗应用中的最新进展。

1 基于金属和多酚的 MPN 构建类型

MPN 由金属离子和多酚分子相互交联自组装形成,组成 MPN 的结构和种类也不尽相同。2013 年墨尔本大学的 Caruso 课题组^[10]首次利用铁离子(Fe^{3+})和天然多酚单宁酸(tannic acid,TA)在底物表面快速反应形成多功能 MPN 涂层,即 Fe^{3+} 和 TA 通过配位键络合而成的超分子三维网络结构^[11]。组建 MPN 的金属离子多为 Fe^{3+} 、 Al^{3+} 、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 和 Ag^+ 等过渡元素或镧系金属元素,多酚结构物质主要有 TA、鞣花酸(ellagic acid,EA)、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate,EGCG)、没食子酸(gallic acid,GA)、花青素(anthocyanin,ACN)和多巴胺(dopamine,DA)等。MPN 的自组装形成主要由多酚的黏附性能以及 pH 依赖的多价配位键引导,同时又结合金属离子赋予的特定功能和多酚类物质对各种表面的高亲和力^[12],其可在各种界面快速形成纳米涂层薄膜^[13]。不同的金属离子和多酚分子自组装形成的 MPN 种类各不相同,得到基于不同金属离子和多酚的 MPN 结构类型^[14-38](Table 1)。

2 MPN 的功能特性

2.1 载药和刺激响应释药

MPN 具有良好的生物相容性、pH 响应及光热响应性能,广泛应用于纳米载药系统^[6]。MPN 在药物表面形成包覆层实现了药物的响应性释放并可提高载药量,在肿瘤微环境(tumor microenvironment,

Table 1 Structure types of MPN

Metal ion	Polyphenol	Structure of MPN	Reference
Fe^{3+}	EGCG	Fe^{III} -EGCG emulsion	[14]
Fe^{3+}	Catechin	Cat- Fe^{III} capsules	[15]
Fe^{3+}	Myricetrin	Myr- Fe^{III} capsules	[15]
Fe^{3+}	TA	TA- Fe^{III} hydrogel	[16]
Fe^{3+}	Vanillic acid	VA- Fe^{III} coatings	[17]
Fe^{3+}	HA-polyphenol	HA- Fe^{III} capsules	[18]
Al^{3+}	TA	Al^{III} -TA capsules	[19]
Al^{3+}	TA	DOX- Al^{III} -TA capsules	[20]
Fe^{2+}	GA	BSO/GA- Fe^{II} @liposome	[21]
Fe^{2+}	PEG-polyphenol	MPN-PEG-ATO-LOX NPs	[22]
Fe^{2+}	GA	cRGD/Pt-DOX@GF NPs	[23]
Fe^{2+}	Gossypol	PEG-Ce6- Fe^{II} -gossypol NPs	[24]
Zn^{2+}	TA	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-(TA-Zn}^{\text{II}}\text{) NPs}$	[25]
Zn^{2+}	TA	Zn^{II} -TA capsules	[19]
Mg^{2+}	TA	TA- Mg^{II} coatings	[26]
Cu^{2+}	TA	TA- Cu^{II} coatings	[27]
Cu^{2+}	DA	DA- Cu^{II} coatings	[27]
Cu^{2+}	Norepinephrine	NE- Cu^{II} coatings	[27]
Mn^{2+}	TA	TA- Mn^{II} coatings	[28]
Co^{2+}	TA	Co^{II} -TA coatings	[29]
Gd^{3+}	TA	AuNR@MSN@MON NPs	[7]
Gd^{3+}	cur-polyphenol	ICG@cur- Gd^{III} NPs	[30]
Ce^{3+}	TA	TA- Ce^{III} capsules	[19]
Cr^{3+}	TA	TA- Cr^{III} capsules	[19]
Cd^{2+}	TA	TA- Cd^{II} capsules	[19]
Eu^{3+}	TA	Eu^{III} -TA capsules	[19]
Eu^{3+}	TA	Zein/HTCC-TA/TTA- Eu^{III} NPs	[31]
Ni^{2+}	TA	Ni^{II} -TA coatings	[32]
Ru^{3+}	TA	Ru^{III} -TA capsules	[19]
Rh^{3+}	TA	Rh^{III} -TA capsules	[19]
Sm^{3+}	Epicatechin	Sm^{III} -EC coatings	[33]
Tb^{3+}	TA	Tb^{III} -TA capsules	[19]
Ti^{4+}	TA	TA- Ti^{IV} metallogels	[34]
Ti^{4+}	DA	DA- Ti^{IV} coatings	[35]
Ti^{4+}	TA	TA- Ti^{IV} metallogels	[36]
V^{3+}	TA	V^{III} -TA capsules	[19,33]
Zr^{4+}	TA	Zr^{IV} -TA capsules	[19]
Hf^{4+}	GA	Hb@Hf ^{IV} -Ce6 NPs	[37]
Mo^{2+}	TA	Mo^{II} -TA capsules	[19]
$\text{Fe}^{3+}\text{-Ti}^{4+}$	TA	Fe^{III} - Ti^{IV} -TA metallogels	[36]
$\text{Fe}^{3+}\text{-Mn}^{2+}$	TA	Fe^{III} - Mn^{II} -TA complex	[38]

TME)中 MPN 逐渐降解从而释放出药物。Wang 等^[39]制备了一种基于 Fe^{III} -TA 包被的树枝状大分子药物偶联物,由于 Fe^{III} -TA 包被膜的 pH 响应性,该偶联物在 TME 中快速释放药物,有效抑制内质网应激介导的癌细胞适应性。Park 等^[40]报道了一种使介孔二氧化硅纳米粒子(mesoporous silica nanoparticles,

MSNs)具有光响应性能的方法。将 TA-Cu^{II}和光酸产生剂(photochemical acid generator,PAG)形成配位络合物包载含药的 MSNs,在紫外线照射下,PAG 分解生成酸,通过分解 TA-Cu^{II}外壳释放包载物,从而实现药物从 MSNs 多孔通道的控制释放。刺激响应 MPN 层使 MSNs 稳定,无需其他共轭修饰,这为制备光响应纳米系统提供了一种快速方便的方法。

2.2 黏附性

除了突出的刺激响应特性,MPN 还有着极好的界面黏附能力。MPNs 可以有效地吸附和包覆在任何拓扑结构形状的模板物质上,并赋予物质新的功能^[41]。根据现有研究,不同模板(二维材料、纳米片、纳米立方体、纳米线、囊泡、实心球、实心棒)和不同模板来源(聚合物、蛋白质、无机材料、细胞、细菌、病毒和酵母)等都可被 MPN 粘附^[42]。Caruso 团队^[19]将 TA 螯合一系列金属制备了功能性 MPN 胶囊的广泛库。配位金属在 MPN 胶囊的特性中起着关键作用,其可以控制薄膜厚度,分解特性和荧光行为。此外,这些 MPN 胶囊具有多种功能,包括生物成像、药物输送和催化等。Liang 团队^[31]将 Eu^{III}-TA 粘附在所制备的纳米粒表面上,生成粒径约为 110~120 nm 的球形纳米粒,该纳米粒显示出 pH 响应性和对 HepG2 细胞的高细胞毒性。将 Eu³⁺与 2-噻吩甲酰三氟丙酮(TTA)的配体螯合,进一步用于在模板上形成 Eu^{III}-TTA-TA 荧光膜,用于细胞成像。这种 Eu^{III}-TTA-TA 荧光薄膜可用于药物递送和细胞成像的治疗诊断纳米平台。

2.3 芬顿反应

芬顿和类芬顿反应是由金属离子催化的能将过氧化氢(H₂O₂)转化为活性氧(reactive oxygen specie, ROS)的反应,已广泛应用于多个领域^[43]。近些年来,很多课题组通过 Fe³⁺、Fe²⁺、Cu²⁺、Mn²⁺和 Co²⁺等金属离子在胞内产生有毒羟基自由基(·OH)的研究,使芬顿反应在肿瘤消融方面取得了更多进展^[44]。值得注意的是,高金属含量的 MPN,如 Fe^{III}-TA、Cu^{II}-TA、Fe^{III}-EGCG 或 Fe^{III}-GA 表现出高芬顿反应效率;同时,由于多酚的还原能力,将 Fe³⁺转化为 Fe²⁺,能导致更剧烈的芬顿反应^[45]。Zhang 等^[44]基于 Fe^{III}-TA 研制成了 ATP 响应性自催化芬顿纳米系统,研究表明该系统可自给自足高水平的 H₂O₂,同时 Fe^{III}-TA 可以在 TME 中持续提供 Fe²⁺,从而持续产生更高效的 ROS。细胞内过量的 Fe³⁺和 ROS 的产生可导致生物膜的严重

脂质过氧化,导致肿瘤细胞铁性下垂^[46]。可见,MPN 在化学动力学疗法和铁死亡疗法结合治疗方面显示出巨大的潜力。

2.4 原位凝胶成型

MPN 也被用于组装超分子凝胶。金属-多酚凝胶可以快速诱导天然存在的多酚或酚类部分与金属离子的改性聚合物之间的非共价凝胶化,而无需预先合成大分子构建模块。金属-多酚凝胶具有多种特性,还可以通过原位共凝胶与各种材料(如治疗药物)复合^[47]。Caruso 课题组^[36]开发了一系列由 TA 和 IV 族金属直接凝胶化形成的金属凝胶,制备简单且拥有自愈性和透明性。研究中最广泛用于凝胶化的酚类聚合物是 Fe³⁺和聚乙二醇化的儿茶酚官能团(即 PEG-儿茶酚)^[48]。Li 等^[49]使用 Fe₃O₄ 磁性纳米粒代替 Fe³⁺对这种方法进行了改进,其和 PEG-儿茶酚聚合后在表面形成了可与金属配位键交联的可逆水凝胶。金属-多酚凝胶表现出的多种特性,揭示了配位相互作用的动态和可逆特征^[50]。

2.5 光热转换

作为一种对近红外光具有强吸收的多功能纳米材料,MPN 可以将近红外光转化为热能,并具有出色的光热转换效率^[51]。Liu 等^[32]制备了 Ru^{III}-TA、Fe^{III}-TA 和 V^{III}-TA 等金属-TA 网络,研究表明它们在近红外区域表现出广泛的吸收和高的光热转换效率,是肿瘤多模式治疗的优越光热纳米平台。当然,基于其他多酚的网络,包括 EGCG、EA、GA 和 QU 等,也适用于光热疗法^[52-53]。这种光热转换能力还可以实现光热成像,从而为纳米治疗诊断提供一个通用的平台。

2.6 细胞内化和内/溶酶体逃逸

靶向有效的细胞内化和药物释放对于治疗递送系统非常重要,而纳米粒的内体截留和细胞摄取不足是导致治疗效果受损的主要障碍^[54]。值得注意的是,网格蛋白介导的内吞作用和内/溶酶体逃逸使 MPN 成为有效的细胞内药物递送的纳米载体。Shen 等^[55]通过使用内吞抑制剂探索 MPN 纳米粒的细胞摄取机制,当细胞与氯丙嗪一起预培养时可以观察到明显的内化抑制,这表明了网格蛋白介导的内吞作用的重要性。另外,据 Caruso 团队报道,由于 MPN 涂层的强“质子海绵”效应,可使其内体逃逸增强。对 MSNs 和 Fe^{III}-TA 包覆的 MSNs 在细胞中的内/溶酶体逃逸能力进行共定位分析,结果大部分原始 MSNs 保留在内/溶酶体内,与之相比,MPN 包覆的

MSNs 共定位显著降低,表明其成功地从内体逃逸^[56]。总的来说,MPN 在促进药物递送到细胞质中发挥着重要的作用。

3 MPN 在肿瘤治疗中的应用

MPN 的 pH 响应性能可使其在 TME 中实现药物靶向释放,且各种结构类型极大拓宽了 MPN 的适用范围。MPN 中的金属离子除了在化学催化领域发挥着关键作用,还能用于生物成像,如磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography,PET)、超声成像(ultrasound imaging,USI)、荧光成像(fluorescence imaging,FLI)、单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography,SPECT)、光热成像(photo thermography imaging,PTI)和光声成像(photoacoustic imaging,PAI)等^[19]。据统计,在自然界植物中已鉴定超过 8 000 种具有特定功能的酚类配体和其他人工多酚衍生物用于 MPN 的制备,不同 MPN 体系原料的差异对其理化性质产生了强烈影响^[57]。同时,MPN 作为载体和纳米诊疗平台,可以封装不同的药物,如化学药物、光敏剂或放射增敏剂等,用于单一疗法或联合疗法。

3.1 肿瘤生物成像

3.1.1 单模式成像

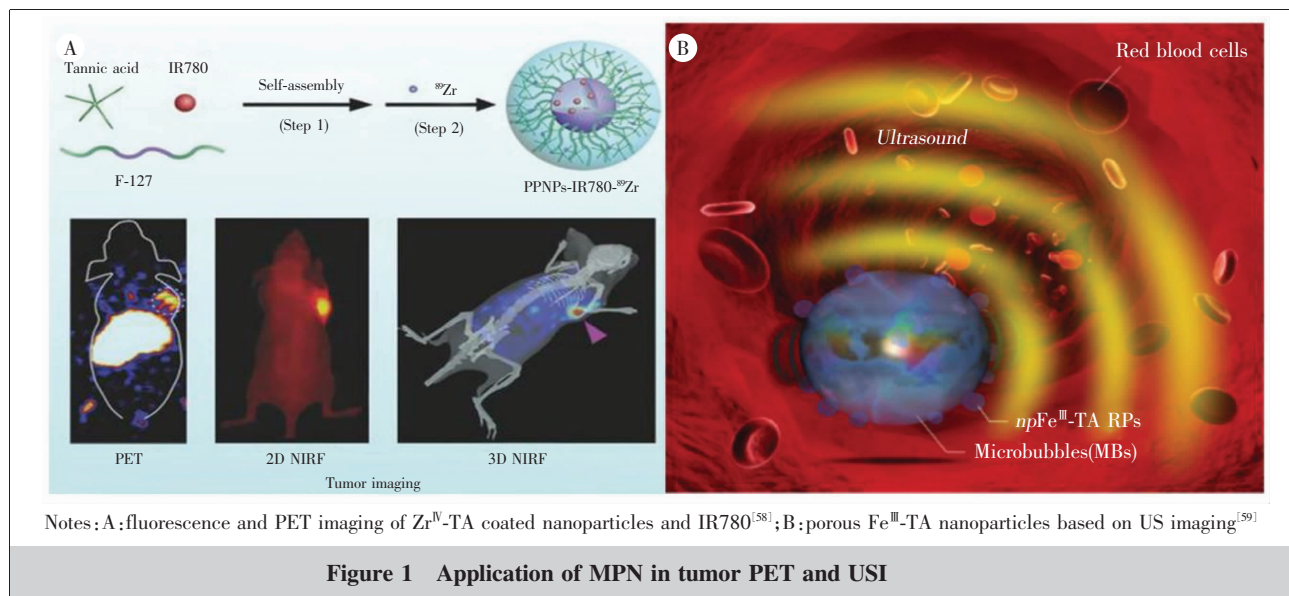
(1)磁共振成像:由于金属离子和多酚物质的特性,MPN 可与 MRI 结合用于肿瘤治疗。Zhang 等^[23]

利用 GA-Fe^{III}设计了一种生物相容性 RPDGs 纳米制剂用来破坏多形性胶质母细胞瘤细胞中的氧化还原稳态,该制剂表现出良好的 MRI 能力。Zhao 等^[52]基于 Fe^{III}-EA 结合聚乙烯吡咯烷酮制成了可用于 MRI 引导光热疗法的新型金属-多酚骨架,该骨架具有良好的生物降解性和光热稳定性,具有广泛的应用前景。

(2)正电子发射计算机断层显像:PET 对肿瘤发展监测高度敏感,由金属同位素制造的用于 PET 成像的 MPN 已经被探索出来。Wang 等报道^[58]Zr⁴⁺可发射放射性核素使 O-Zr 键螯合酚基部分,用作 PET 造影剂(Figure 1A)。由于 TA 与金属离子超高的螯合能力,Zr^{IV}-TA 包覆在预先合成的纳米粒表面,PET 成像发现,制剂在小鼠血清中高度稳定。全身 PET 成像显示了 MPN 的生物分布特征和最强药物蓄积期,为进一步体内研究提供了指导。

(3)超声成像:Caruso 课题组^[59]制备了一种基于 USI 的多孔 Fe^{III}-TA 纳米粒,用于实时监测内源性 H₂O₂ 水平。将 Fe^{III}-TA 包覆在 CaCO₃ 多孔纳米颗粒表面,然后用 EDTA 去除 CaCO₃ 颗粒。Fe³⁺的催化活性可促进 H₂O₂ 向 O₂ 转化,从而导致声阻抗的变化,并产生可通过 US 成像检测到的非线性振荡(Figure 1B)。

(4)荧光成像:荧光成像技术在光学成像中应用最为广泛,可以实现对肿瘤组织实时、动态、精确和非侵入性监测。Wang 等^[58]将近红外染料 IR780 封装在 MPN 中用于近红外荧光成像,即使在静脉注射长时间后,在肿瘤中也能检测到高荧光信号,这说明

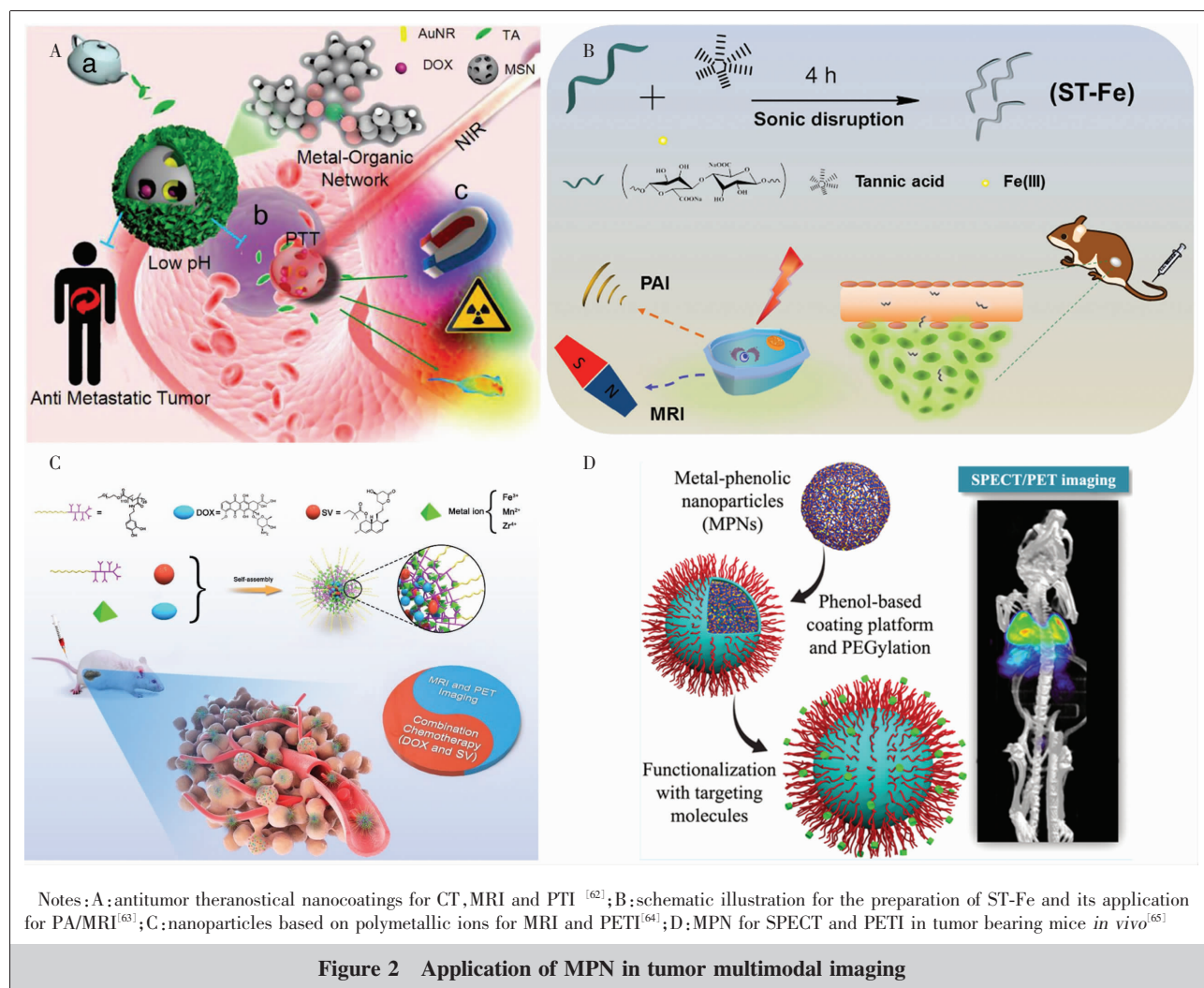


MPN 可以作为良好的 FLI 探针用于体内成像。类似地, Liu 等^[60]将亚甲蓝染料粘附到 MPN 上后,赋予了纳米粒 FLI 的能力。

(5) 光声成像: MPN 在近红外区域的广泛吸收使其具备了良好的 PAI 性能。Hu 等^[60]开发了一种基于聚多巴胺 (PDA)-Fe^{III}且负载了吲哚菁绿(indocyanine green, ICG) 的纳米粒 (PDA-Fe^{III}-ICG NPs), 用于 PAI 指导的癌症光热疗法。将该纳米粒在 4T1 荷瘤小鼠模型体内进行 PAI 的可行性评估, 结果显示在注射 PDA-Fe^{III}-ICG NPs 之前, 由于使用内源性血红蛋白作为 PAI 造影剂, 在肿瘤表面检测到低 PA 信号; 在二维和三维 PAI 中, 注射药物 24 h 后, 肿瘤区域的 PA 信号明显增强, 这表明 PDA-Fe^{III}-ICG-NPs 可通过增强 EPR 效应在肿瘤中被动聚积, 是可用于活体小鼠 PAI 的高性能、高生物相容性的造影剂。

3.1.2 多模式成像

除单模式成像外, MPN 也通过多模式成像用于肿瘤诊疗。Fan 等^[62]的研究表明, 基于 Gd³⁺的 MPN 可增强 TME 中的 CT、MRI 和 PTI 能力 (Figure 2A)。Xin 等^[63]基于 Fe^{III}-TA 并与海藻酸钠结合, 制成了 ST-Fe 纳米探针 (Figure 2B), 此探针表现出良好的 MRI 信号和 PAI 效果, 对于精确的癌症治疗具有诱人的前景。Wang 等^[64]将药物封装在 Fe³⁺、Mn²⁺和 Zr⁴⁺作为交联剂的多酚基聚合物中合成了用于 MRI 和 PET 双模式成像的纳米粒 (Figure 2C), PET 和 MRI 均显示纳米粒有较长的血液循环时间和高的肿瘤聚积。Suárez-García 等^[65]报道了由 In³⁺、Cu²⁺与酚基聚合物配体结合的 MPN 的制备 (Figure 2D), 所得体系具有与非放射性对应物相同的理化性质并用于荷瘤小鼠体内的 SPECT 和 PET。将多种金属和放射性金属掺入 MPN 的能力说明了可以用这种方法



制备的功能性纳米粒具有多样性,拓宽了这些纳米结构作为多模式临床前显像剂的范围。

3.2 肿瘤治疗

3.2.1 化疗

迄今为止,化疗仍是临床治疗肿瘤的主要方式,MPN 作为纳米平台可用于携带化学药物进行靶向递送。Fan 等^[66]在负载 DOX 的 MSNs 表面构建了 EGCG-Fe^{III}功能涂层,制备了良好生物相容性的纳米复合物。该治疗剂充分发挥了 MPN 涂层的优点,在化疗过程中能下调转移相关因子,降低癌细胞迁移能力,并防止耐药性,表现出了抑制上皮-间质转化过程的卓越能力。Xie 等^[67]基于 PEG-多酚和 Fe³⁺开发了酚类-二氧化锰纳米反应器,用于缓解缺氧引起的免疫抑制。将 DOX 装入纳米反应器进行化疗,可致免疫原性癌细胞死亡,DOX 和 MPN 的整合显著提高了肿瘤对 PD-1 检查点阻断免疫疗法的敏感性。Li 等^[68]自组装 Sm^{III}-EGCG,合成了荷载氟尿嘧啶的纳米复合物。该复合物对健康细胞的全身毒性可忽略不计,并可通过调节 caspase-3/7 和聚 ADP-核糖聚合酶的激活,显著降低黑色素瘤的生存能力并有效诱导其凋亡。

3.2.2 光热疗法

光热疗法(photothermal therapy,PTT)是通过光热转化剂在肿瘤部位的积累和近红外光照射靶向治疗肿瘤的方法,对正常组织的伤害小。Zhao 等^[52]为了寻求更具生物相容性的光热剂,合成了基于 Fe^{III}-

EA 的纳米粒,该制剂显示出较强的近红外光吸收特征,适度有效的光热转换效率,以及良好的光热稳定性,且实现了有效的肿瘤消融,没有明显的毒性。同样,Xu 等^[53]基于 ACN-Fe^{III}制备了用于肿瘤 PTT 的纳米制剂。该制剂具有出色的 PAI 和 MRI 双模式成像能力和高光热转换效率,且它的实时成像能力通过准确跟踪肿瘤组织中积累的药物含量促进精确的 PTT,从而使 PTT 更有效。这些结果表明,MPN 可以用为多功能的光热转换基础材料,更深层次地应用于疾病的诊断和治疗。

3.2.3 化学动力学疗法

化学动力学疗法(chemodynamic therapy,CDT)是在芬顿和类芬顿反应的基础上实现抗肿瘤作用的。通过芬顿反应,金属离子促进 H₂O₂ 歧化产生·OH^[69],多项研究证实,含金属离子的 MPN 有利于 CDT。Liu 等^[70]用 Cu^{II}-HA 包裹在银纳米粒子(Ag NPs)表面构建了一种谷胱甘肽激发的纳米平台(Figure 3A),由于 Cu²⁺还原型谷胱甘肽引发外部 MPN 的降解,实现了 Ag 在肿瘤部位的释放。生成的 Cu²⁺可以催化内源性 H₂O₂ 生成剧毒的·OH,同时,Ag NPs 被氧化成有毒的 Ag 离子。结果表明,CDT 联合金属离子疗法对肿瘤细胞的生长有极好的抑制作用。Zhang 等^[71]开发了一种具有 H₂O₂ 自给和 Fe³⁺自循环特性的杂化纳米粒,用于增强 CDT(Figure 3B)。通过用金属有机骨架包裹 CaO₂并在表面原位组装 Fe^{III}-TA,其可响应溶酶体酸性而解离,随后释放 Fe³⁺和 TA。重要的

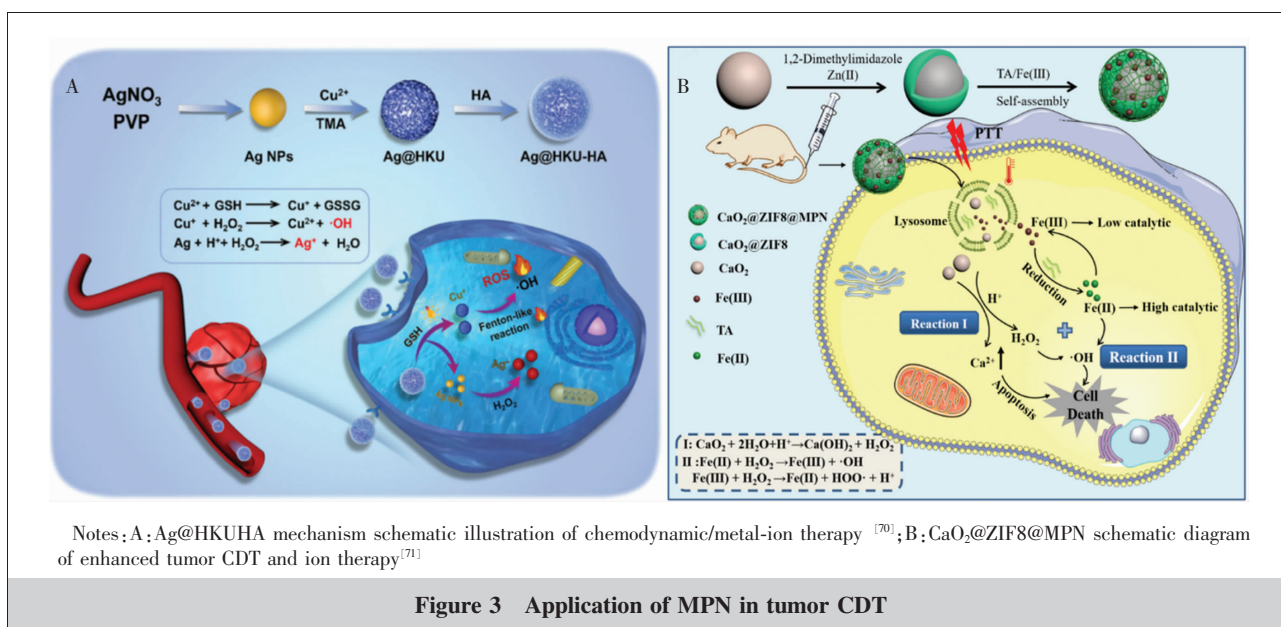


Figure 3 Application of MPN in tumor CDT

是, CaO_2 可以降解为 H_2O_2 和 Ca^{2+} , 为 CDT 提供了足够的材料, 并使 Ca^{2+} 用于离子疗法。同时, TA 可以将 Fe^{3+} 转化为 Fe^{2+} , 实现自我循环, 促进 $\cdot\text{OH}$ 的持续生成。这些发现表明 MPN 构建的纳米平台在增强 CDT 抗肿瘤治疗中发挥着重要作用。

3.2.4 声动力学疗法

作为一种新型肿瘤治疗技术, 声动力学疗法 (sonodynamic therapy, SDT) 利用超声的强大穿透能力, 深入组织内部, 激活声敏剂产生 ROS 进而杀伤肿瘤细胞^[72]。Dai 等^[73]构建了一种嵌入乳酸氧化酶和线粒体呼吸抑制剂的基于 Fe^{II} -PEG-Ce6 多酚的纳米复合物, 用于免疫抑制性 TME 重塑和 SDT。在这种纳米复合物中, 声敏剂 Ce6 共轭多酚衍生物可以在超声照射下诱导肿瘤致死 ROS 的产生。该纳米复合物通过缓解肿瘤缺氧和酸性 TME 逆转肿瘤免疫抑制状态, 实现 SDT 的特征增强和抑制肿瘤增殖和转移。

3.2.5 联合疗法

为了使抗肿瘤效果更好, 联合治疗已被广泛应用。Ren 等^[74]使用 EGCG、酚类铂前药和多酚改性嵌段共聚物构建了具有高负载的有机治疗纳米药物 (PTCG NPs)。因为强烈的金属-多酚配位相互作用, PTCG NPs 在循环过程中具有非常高的稳定性, 并且在细胞内化后实现了有效的药物释放。活化的顺铂通过级联反应提高细胞内的 H_2O_2 水平, 这进一步用于产生由芬顿反应催化的剧毒 ROS 物质。体内外研究表明, 化疗与 CDT 相结合, 具有出色的抗癌功效。同时, 这种纳米制剂避免了铂类药物面临的全身毒性。Fan 等^[62]基于 Gd^{III} -TA 包覆带有光热剂的金纳米棒实现了对转移性肿瘤的 PTT 和化疗。这种纳米治疗系统显著增强了体内和体外的抗肿瘤治疗效果, 还防止了由多酚的存在而引起的侵袭和转移。这种多功能纳米治疗系统在肿瘤联合治疗中具有巨大的潜力, 并扩大了各种疗法相互协作的应用范围。

4 总结与展望

MPN 这种简单、快速的绿色涂层方法, 作为多功能纳米平台, 在药物递送、生物成像和催化治疗等生物医学领域具有广泛的前景, 特别是在肿瘤的治疗诊断方面有着巨大的应用潜力^[6,8]。本文综述了基

于不同金属离子和多酚的 MPN 结构类型、功能特性以及其在肿瘤治疗诊断中的应用, 包括生物成像和抗肿瘤疗法方面的最新进展; 尽管 MPN 受到越来越多的关注, 但其发展仍处于起步阶段, 在应用上还可以更加精进。随着医学技术的不断发展, 将聚乙二醇、透明质酸、叶酸和抗体等靶向部分与多酚结合进一步构建具有肿瘤主动靶向性能的 MPN 以实现肿瘤高选择性亦将成为研究的热点^[75]。同时, 由于 DNA/RNA 与金属离子之间的强相互作用, MPN 在以后或可用于基因传递 (如 siRNA、miRNA 和 DNAzyme)^[76]。MPN 的生物黏附性亦用于修饰更复杂的生物系统, 如细胞和细菌等^[77-78], 这可增强 MPN 在各领域中构建药物递送系统的通用性。与此同时, 基于 MPN 的构建网络还可与免疫疗法、铁死亡疗法等疗法以及 PAI、MRI 等成像模式互相协同治疗肿瘤^[79-80], 相信以后越来越多的尝试会使 MPN 在肿瘤治疗诊断中得到更进一步的应用。

参考文献:

- [1] Nayak R, Meerovich I, Dash A. Translational multi-disciplinary approach for the drug and gene delivery systems for cancer treatment [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2019, 20(4): 160.
- [2] Martin J, Cabral H, Stylianopoulos T, et al. Improving cancer immunotherapy using nanomedicines: progress, opportunities and challenges [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(4): 251-266.
- [3] Matlou G, Abrahamse H. Hybrid inorganic-organic core-shell nanodrug systems in targeted photodynamic therapy of cancer[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(11): 1773.
- [4] Xu P, Wang X, Li T, et al. Bioinspired microenvironment responsive nanoprodruge as an efficient hydrophobic drug self-delivery system for cancer therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(29): 33926-33936.
- [5] Gebicki J, Nauser T. Fast Antioxidant reaction of polyphenols and their metabolites[J]. Antioxidants, 2021, 10(8): 1297.
- [6] Liu P, Shi X, Zhong S, et al. Metal-phenolic networks for cancer theranostics[J]. Biomater Sci, 2021, 9(8): 2825-2849.
- [7] Lin Z, Zhou J, Cortez-Jugo C, et al. Ordered mesoporous metal-phenolic network particles[J]. J Am Chem Soc, 2020, 142(1): 335-341.
- [8] Zhang Z, Xie L, Ju Y, et al. Recent advances in metal-phenolic networks for cancer theranostics[J]. Small, 2021, 17(43): e2100314.

- [9] Tan C,Zhong Y, Ji L, et al. Phosphorescent metal complexes as theranostic anticancer agents: combining imaging and therapy in a single molecule [J]. *Chem Sci*, 2021, 12(7): 2357–2367.
- [10] Ejima H, Richardson J, Liang K, et al. One-step assembly of coordination complexes for versatile film and particle engineering [J]. *Science*, 2013, 341(6142): 154–157.
- [11] Guo Z, Xie W, Lu J, et al. Tannic acid-based metal phenolic networks for bio-applications: a review [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(20): 4098–4110.
- [12] Liang H, Zhou B, Wu D, et al. Supramolecular design, and applications of polyphenol-based architecture: a review [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2019, 272: 102019.
- [13] Mu M, Liang X, Chuan D, et al. Chitosan coated pH-responsive metal-polyphenol delivery platform for melanoma chemotherapy [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 264: 118000.
- [14] Wu D, Zhou B, Wang S, et al. Pickering emulsion stabilized by metal-phenolic architectures: a straightforward in situ assembly strategy [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(39): 11709–11719.
- [15] Lin G, Rahim M, Leeming M, et al. Selective metal-phenolic assembly from complex multicomponent mixtures [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(19): 17714–17721.
- [16] Guo S, Yao M, Zhang D, et al. One-step synthesis of multifunctional chitosan hydrogel for full-thickness wound closure and healing [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(4): e2101808.
- [17] Zhang B, Li H, Shen J, et al. Surface coatings via the assembly of metal-monophenolic networks [J]. *Langmuir*, 2021, 37(12): 3721–3730.
- [18] Ju Y, Dai Q, Cui J, Dai Y, et al. Improving targeting of metal-phenolic capsules by the presence of protein coronas [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(35): 22914–22922.
- [19] Guo J, Ping Y, Ejima H, et al. Engineering multifunctional capsules through the assembly of metal-phenolic networks [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(22): 5546–5551.
- [20] Ping Y, Guo J, Ejima H, et al. pH-responsive capsules engineered from metal-phenolic networks for anticancer drug delivery [J]. *Small*, 2015, 11(17): 2032–2036.
- [21] Dong Z, Feng L, Chao Y, et al. Amplification of tumor oxidative stresses with liposomal fenton catalyst and glutathione inhibitor for enhanced cancer chemotherapy and radiotherapy [J]. *Nano Lett*, 2019, 19(2): 805–815.
- [22] Feng W, Shi W, Liu S, et al. Fe(III)-shikonin supramolecular nanomedicine for combined therapy of tumor via ferroptosis and necroptosis [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(2): e2101926.
- [23] Zhang Y, Xi K, Fu X, et al. Versatile metal-phenolic network nanoparticles for multitargeted combination therapy and magnetic resonance tracing in glioblastoma [J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121163.
- [24] Zhang Z, Sang W, Xie L, et al. Polyphenol-based nanomedicine evokes immune activation for combination cancer treatment [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(4): 1967–1975.
- [25] Hao L, Liu W, Wang C, et al. Novel porous Fe₃O₄@C nanocomposite from magnetic metal-phenolic networks for the extraction of chlorophenols from environmental samples [J]. *Talanta*, 2019, 194: 673–679.
- [26] He M, Gao X, Fan Y, et al. Tannic acid/Mg²⁺-based versatile coating to manipulate the osteoimmunomodulation of implants [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(4): 1096–1106.
- [27] Li X, Gao P, Tan J, et al. Assembly of metal-phenolic/catecholamine networks for synergistically anti-inflammatory, antimicrobial and anticoagulant coatings [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(47): 40844–40853.
- [28] Guo T, Lin Y, Jin G, et al. Manganese-phenolic network-coated black phosphorus nanosheets for theranostics combining magnetic resonance/photoacoustic dual-modal imaging and photothermal therapy [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2019, 55(6): 850–853.
- [29] Wen Y, Hu J, Liu J, et al. Degradable carrier-free metal-phenolic network theranostic agent with targeted mitochondrial damage for efficient cancer theranostics [J]. *Chem Mater*, 2021, 33(17): 7089–7099.
- [30] Guo J, Tardy B, Christofferson AJ, et al. Modular assembly of superstructures from polyphenol-functionalized building blocks [J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(12): 1105–1111.
- [31] Liang H, Li J, He Y, et al. Engineering multifunctional films based on metal-phenolic networks for rational pH-responsive delivery and cell imaging [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2016, 2(3): 317–325.
- [32] Liu T, Zhang M, Liu W, et al. Metal Ion/tannic acid assembly as a versatile photothermal platform in engineering multimodal nanotheranostics for advanced applications [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(4): 3917–3927.
- [33] Li K, Dai Y, Chen W, et al. Self-assembled metal-phenolic nanoparticles for enhanced synergistic combination therapy against colon cancer [J]. *Adv Biosyst*, 2019, 3(2): e1800241.
- [34] Anh H, Huang C, Huang C. Intelligent metal-phenolic metallogels as dressings for infected wounds [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11562.
- [35] Yang C, Wu H, Shi J, et al. Preparation of dopamine/tita-

- nia hybrid nanoparticles through biomimetic mineralization and titanium (IV)-catecholate coordination for enzyme immobilization [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2014, 53 (32): 12665–12672.
- [36] Rahim M, Björnalm M, Suma T, et al. Metal-phenolic supramolecular gelation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(44): 13803–13807.
- [37] Shi J, Kantoff P, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(1): 20–37.
- [38] Liu P, Shi X, Peng Y, et al. Anti-PD-L1 DNAzyme loaded photothermal Mn^{2+}/Fe^{3+} hybrid metal-phenolic networks for cyclically amplified tumor ferroptosis-immunotherapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 11(8): 2102315.
- [39] Wang Z, Guo Y, Fan Y, et al. Metal-phenolic network-coated dendrimer-drug conjugates for tumor mr imaging and chemo/chemodynamic therapy via amplification of endoplasmic reticulum stress[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(7): 2107009.
- [40] Park C, Yang BJ, Jeong KB, et al. Signal-Induced release of guests from a photolabile metal-phenolic supramolecular cage and its hybrid assemblies[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 56(20): 5485–5489.
- [41] Su D, Liu X, Wang L, et al. Bio-inspired engineering proteinosomes with a cell-wall-like protective shell by self-assembly of a metal-chelated complex [J]. *Chem Commun*, 2016, 52(95): 13803–13806.
- [42] Guo J, Suma T, Richardson J, et al. Modular assembly of biomaterials using polyphenols as building blocks[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(11): 5578–5596.
- [43] Jia C, Guo Y, Wu F. Chemodynamic therapy via fenton and fenton-like nanomaterials: strategies and recent advances[J]. *Small*, 2022, 18(6): e2103868.
- [44] Zhang L, Wan S, Li C, et al. An adenosine triphosphate-responsive autocatalytic fenton nanoparticle for tumor ablation with self-supplied H_2O_2 and acceleration of $Fe(III)/Fe(II)$ conversion[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(12): 7609–7618.
- [45] Wang Q, Gao Z, Zhong Q, et al. Encapsulation of enzymes in metal-phenolic network capsules for the trigger of intracellular cascade reactions [J]. *Langmuir*, 2021, 37 (38): 11292–11300.
- [46] An P, Gu D, Gao Z, et al. Hypoxia-augmented and photothermally-enhanced ferroptotic therapy with high specificity and efficiency[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(1): 78–87.
- [47] Wei J, Wang G, Chen F, et al. Sol-gel synthesis of metal-phenolic coordination spheres and their derived carbon composites [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(31): 9838–9843.
- [48] Menyo M, Hawker C, Waite J. Versatile tuning of supramolecular hydrogels through metal complexation of oxidation-resistant catechol-inspired ligands [J]. *Soft Matter*, 2013, 9(43): 10314–10323.
- [49] Li Q, Barrett D, Messersmith P, et al. Controlling hydrogel mechanics via bio-inspired polymer-nanoparticle bond dynamics[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(1): 1317–1324.
- [50] Lee B, Konst S. Novel hydrogel actuator inspired by reversible mussel adhesive protein chemistry[J]. *Adv Mater*, 2014, 26(21): 3415–3419.
- [51] Qin J, Liang G, Feng Y, et al. Synthesis of gadolinium/iron-bimetal-phenolic coordination polymer nanoparticles for theranostic applications [J]. *Nanoscale*, 2020, 12 (10): 6096–6103.
- [52] Zhao G, Wu H, Feng R, et al. Novel metal polyphenol framework for mr imaging-guided photothermal therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(4): 3295–3304.
- [53] Xu C, Wang Y, Yu H, et al. Multifunctional theranostic nanoparticles derived from fruit-extracted anthocyanins with dynamic disassembly and elimination abilities [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8): 8255–8265.
- [54] Shahed B, Vahid S, Wei T, et al. Cellular uptake of nanoparticles: journey inside the cell check for updates[J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(14): 4218–4244.
- [55] Shen G, Xing R, Zhang N, et al. Interfacial cohesion and assembly of bioadhesive molecules for design of long-term stable hydrophobic nanodrugs toward effective anticancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(6): 5720–5729.
- [56] Chen J, Li J, Zhou J, et al. Metal-phenolic coatings as a platform to trigger endosomal escape of nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(10): 11653–11664.
- [57] Rahim M, Björnalm M, Bertleff N, et al. Multiligand metal-phenolic assembly from green tea infusions [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(9): 7632–7639.
- [58] Wang X, Yan J, Pan D, et al. Polyphenol-polyoxamer self-assembled supramolecular nanoparticles for tumor NIRF/PET imaging[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(15): e1701505.
- [59] Guo J, Wang X, Henstridge D, et al. Nanoporous metal-phenolic particles as ultrasound imaging probes for hydrogen peroxide[J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(14): 2170–2175.
- [60] Liu T, Liu W, Zhang M, et al. Ferrous-supply-regeneration nanoengineering for cancer-cell-specific ferroptosis in combination with imaging-guided photodynamic therapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(12): 12181–12192.
- [61] Hu D, Liu C, Song L, et al. Indocyanine green-loaded

- polydopamine-iron ions coordination nanoparticles for photoacoustic/magnetic resonance dual-modal imaging-guided cancer photothermal therapy[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(39): 17150–17158.
- [62] Fan J, Zheng D, Mei W, et al. A metal-polyphenol network coated nanotheranostic system for metastatic tumor treatments[J]. *Small*, 2017, 13(48): 1702714.
- [63] Xin L, Gao JF, Zhao XH, et al. Facile fabrication of biocompatible metal-phenolic based nanoplatform for magnetic resonance-photoacoustic dual-mode imaging [J]. *Mater Lett*, 2021, 287: 129259.
- [64] Wang J, Sang W, Yang Z, et al. Polyphenol-based nanoplatform for MRI/PET dual-modality imaging guided effective combination chemotherapy [J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(37): 5688–5694.
- [65] Suárez-García S, Esposito TVF, Neufeld-Peters J, et al. Hybrid metal-phenol nanoparticles with polydopamine-like coating for PET/SPECT/CT imaging [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(9): 10705–10718.
- [66] Fan J, Zheng D, Rong L, et al. Targeting epithelial-mesenchymal transition: metal organic network nano-complexes for preventing tumor metastasis[J]. *Biomaterials*, 2017, 139: 116–126.
- [67] Xie L, Wang G, Sang W, et al. Phenolic immunogenic cell death nanoinducer for sensitizing tumor to PD-1 checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120638.
- [68] Li K, Xiao G, Richardson J, et al. Targeted therapy against metastatic melanoma based on self-assembled metal-phenolic nanocomplexes comprised of green tea catechin[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(5): 1801688.
- [69] Zhang K, Wang T, Xu X. Nanotechnology-enabled chemodynamic therapy and immunotherapy[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2021, 21(7): 545–557.
- [70] Liu M, Wu H, Wang S, et al. Glutathione-triggered nanoplatform for chemodynamic/metal-ion therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(45): 9413–9422.
- [71] Zhang K, Liu J, Jin Y, et al. Boosting tumor treatment by dredging the hurdles of chemodynamic therapy synergistic ion therapy[J]. *Chem Eng J*, 2021, 411: 128440.
- [72] Xu W, Dong C, Hu H, et al. Engineering janus chemoreactive nanosensitizers for bilaterally augmented sonodynamic and chemodynamic cancer nanotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(37): 2103134.
- [73] Dai Y, Zhang Z, Li B, et al. Metal-phenolic network-enabled lactic acid consumption reverses immunosuppressive tumor microenvironment for sonodynamic therapy [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(10): 16934–16945.
- [74] Ren Z, Sun S, Sun R, et al. A metal-polyphenol-coordinated nanomedicine for synergistic cascade cancer chemotherapy and chemodynamic therapy[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(6): e1906024.
- [75] Ju Y, Cui J, Sun H, et al. Engineered metal-phenolic capsules show tunable targeted delivery to cancer cells[J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17(6): 2268–2276.
- [76] Wang M, Tsukamoto M, Sergeyev VG, et al. Metal ions sensing by biodots prepared from DNA, RNA, and Nucleotides[J]. *Biosensors*, 2021, 11(9): 333.
- [77] Cao Z, Cheng S, Wang X, et al. Camouflaging bacteria by wrapping with cell membranes [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3452.
- [78] Fontana F, Lindstedt H, Correia A, et al. Influence of cell membrane wrapping on the cell-porous silicon nanoparticle interactions[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(17): e2000529.
- [79] Vo M, Ahn S, Chu T, et al. A combination of immunoadjuvant nanocomplexes and dendritic cell vaccines in the presence of immune checkpoint blockade for effective cancer immunotherapy[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6): 1599–1601.
- [80] Dong Z, Feng L, Hao Y, et al. Synthesis of hollow biomimetic CaCO₃-polydopamine nanoparticles for multimodal imaging-guided cancer photodynamic therapy with reduced skin photosensitivity[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(6): 2165–2178.