

功能性多酚-精氨酸自组装纳米药物 用于乳腺癌放射增敏

宁佳雨, 郝鹏飞, 王峰, 叶家全, 崇羽

(省部共建“放射医学与辐射防护”国家重点实验室, 苏州大学苏州医学院放射医学与防护学院,
江苏高校放射医学协同创新中心, 苏州 215123)

摘要 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 放射治疗可有效改善乳腺癌患者的预后. 为了提高乳腺癌的放射治疗效果, 本文基于表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、右旋精氨酸(*D*-Arg)与甲醛在水介质中的化学反应驱动自组装, 制备了复合纳米粒子(E-DA NPs), 并探究了其放射增敏效应. 该复合纳米粒子可有效提高EGCG药物递送的半衰期和生物利用度, 抑制肿瘤细胞的增殖, 增强射线对肿瘤细胞的杀伤效应; 同时, 肿瘤微环境中高浓度 H_2O_2 与*D*-Arg反应释放NO, 进而降低DNA损伤修复水平, 影响细胞增殖, 增强肿瘤细胞的放疗敏感性, 提高肿瘤的控制率和治愈率. 本研究通过构筑多酚-精氨酸自组装纳米药物, 为开发肿瘤微环境响应性的新型放射增敏药物提供了新的方向.

关键词 乳腺癌; 多酚; 精氨酸; 一氧化氮; 放射增敏

中图分类号 O625 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20240226

Functional Polyphenol-Arginine Self-assembled Nanodrug for Radiosensitization in Breast Cancer

NING Jiayu, HAO Pengfei, WANG Feng, YE Jiaquan, CHONG Yu*

(State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, School of Radiation Medicine and Protection,
Collaborative Innovation Center of Radiation Medicine of Jiangsu Higher Education Institutions,
Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract Breast cancer is one of the most common malignant tumors in women, and radiotherapy effectively improves the prognosis of breast cancer patients. In order to enhance the efficacy of radiotherapy for breast cancer, this study prepared composite nanoparticles (E-DA NPs) based on the chemical reaction-driven self-assembly of epigallocatechin gallate (EGCG), *D*-arginine (*D*-Arg), and formaldehyde in an aqueous medium, and explored their radiosensitizing effects. These composite nanoparticles effectively increased the half-life and bioavailability of EGCG drug delivery, inhibited tumor cell proliferation, and enhanced the radiation-induced damage to tumor cells. Additionally, in the tumor microenvironment, the reaction of high concentrations of H_2O_2 with *D*-Arg released nitric oxide (NO), which reduced DNA damage repair levels, affected cell proliferation, enhanced the radiosensitivity of tumor cells, and improved tumor control and cure rates. This work, through the construction of polyphenol-arginine self-assembling nanomedicines, provides a new direction for developing novel radiotherapy sensitizers responsive to the tumor microenvironment.

Keywords Breast cancer; Polyphenol; Arginine; Nitric oxide; Radiosensitization

收稿日期: 2024-05-08. 网络首发日期: 2024-06-19.

联系人简介: 崇羽, 男, 博士, 副研究员, 主要从事功能纳米材料优化及其生物医学应用方面的研究. E-mail: chongyu@suda.edu.cn

基金项目: 江苏省自然科学基金(批准号: BK20211596)和江苏高校优势学科建设工程资助项目(PDAD)资助.

Supported by the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (No. BK20211596) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PDAD), China.

放射治疗是乳腺癌的常见治疗方式之一,能够有效降低肿瘤复发和转移,延长患者的寿命^[1,2]. 电离辐射通过损伤肿瘤细胞DNA、抑制肿瘤细胞的增殖以及增加其氧化应激水平,达到抗肿瘤的效果. 在临床治疗过程中,肿瘤对高能射线不敏感以及高能射线剂量不足易导致放射治疗失败^[3]. 因此,开发新型放射增敏剂对于提高乳腺癌的放射疗效具有重要意义.

随着纳米技术和纳米医学的快速发展,研究人员发现可以利用纳米材料独特的理化性质增强肿瘤组织的放射敏感性、克服肿瘤的抗性以及减轻正常组织的辐射损伤^[4,5]. 例如,高Z元素纳米材料因其具有能量沉积的性能被开发为放射增敏药物^[6]. 2015年,具有前列腺癌治疗潜力的氧化钆纳米颗粒已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准进行临床试验^[7]. 虽然单一的能量沉积效应能够增加肿瘤组织的辐射沉积剂量,但仍存在无法靶向肿瘤组织、精准控释纳米药物等缺陷.

表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是绿茶中存在的一种多酚^[8]. 研究表明,EGCG中丰富的酚羟基能够发挥药理作用,可以通过诱导癌细胞凋亡,也可以通过或引起肿瘤细胞周期阻滞,最后抑制细胞增殖,这些特性使其作为放射增敏剂而被广泛研究^[9,10]. 然而EGCG是一种不稳定的化合物,在环境中极易发生自氧化使其化学活性丧失. 因此,游离EGCG的生物半衰期极短、生物利用度差,严重限制了其放射医学应用^[11-13].

EGCG中酚羟基附近的活性氢有利于功能分子的修饰,可以通过与其它分子共价连接避免其过早泄露^[14]. 曼氏反应是一种酚醛类反应,含有活性氢的化合物与甲醛和二级胺或氨产生缩合反应^[15]. 对于EGCG,其活性氢可通过曼氏反应与多功能分子连接,以提高药物递送的半衰期和生物利用度^[16-18]. 精氨酸是人体最重要的氨基酸之一,其主要化学结构胍基可以与肿瘤微环境(TME)中高浓度的H₂O₂通过氧化反应产生NO,降低DNA损伤修复水平,有效增加乳腺癌细胞的放疗敏感性^[19,20]. 此外,精氨酸(Arg)中丰富的氨基有利于功能分子的修饰. 其中,右旋精氨酸(D-Arg)是天然存在的左旋精氨酸(L-Arg)的代谢惰性异构体,具有良好的生物相容性,不会干扰胰岛素信号传导等细胞功能^[21],避免了L-Arg的潜在副作用.

基于EGCG和D-Arg的结构特点,本文通过曼氏反应,以甲醛为连接剂促进EGCG与D-Arg的化学反应自组装,同时EGCG相邻苯环的 π - π 堆积^[22]促进了稳定纳米材料E-DA NPs的形成. E-DA NPs可避免EGCG的过早氧化失效以及D-Arg的泄露^[16,23],从而显著提高药物的生物半衰期以及生物利用度. EGCG中丰富的酚羟基通过抑制肿瘤细胞增殖,发挥其放射增敏作用;同时,肿瘤微环境中过量的H₂O₂有助于刺激NO的释放,NO可降低DNA损伤修复水平,影响肿瘤细胞增殖,协同EGCG最终达到放疗增敏的目的. 综上所述,E-DA NPs通过抑制肿瘤细胞的增殖,协同电离辐射增强对肿瘤的治疗,提高了放射治疗的疗效,为多酚纳米材料应用于肿瘤放射治疗领域开拓了新视角.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

右旋精氨酸(D-Arg),高纯试剂,上海百灵威化学技术有限公司;表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG),大连美仑生物技术有限公司;甲醛,分析纯,上海萨恩化学技术有限公司;DAF-FM DA荧光检测试剂盒,北京索莱宝科技有限公司;细胞计数试剂盒(CCK-8)与DMEM培养基,美国Hyclone公司;磷酸盐缓冲溶液(PBS),上海生工生物工程有限公司;胎牛血清与胰蛋白酶,美国Gibco公司;赫斯特荧光染料(Hoechst)与结晶紫染色液,上海碧云天生物试剂公司;细胞固定液,杭州弗德生物科技有限公司;4~6周Balb/c雌性小鼠,南京卡文斯生物科技有限公司;近红外花青素荧光染料(Cy7),上海阿拉丁生化科技股份有限公司.

Tecnai G2型透射电子显微镜(TEM),美国FEI公司;UV-3600型紫外-可见光谱仪,日本Shimadzu公司;Zetasizer Nano ZS90型纳米粒径及Zeta电位分析仪,英国Malvern Panalytical公司;原子力显微镜(AFM),美国Bruker公司;Synergy NEO型多功能酶标仪,美国Bio Tek仪器有限公司;RS-2000 pro型X射线辐照仪,美国Rad Source Technologie公司;小动物活体成像系统,美国PerkinElmer公司;DMI8

型徕卡倒置荧光显微镜, 德国 Leica 公司.

1.2 实验过程

1.2.1 E-DA NPs 的制备 分别称取 50 mg EGCG 与 2 mg *D*-Arg 溶解于 6 mL 水中, 加入 25 μ L 甲醛并在室温下搅拌 1 h. 待反应结束后, 离心收集沉淀, 并使用超纯水洗涤 3 次, 将获得的 E-DA NPs 重悬于水中保存, 备用.

1.2.2 E-DA NPs 的表征 将 E-DA NPs 水溶液滴于铜网上, 然后将铜网置于干燥箱中干燥过夜, 通过 TEM 与 STEM-EDS 观察其形貌并检测其元素组成. 将 E-DA NPs 水溶液滴于云母表面, 待样品干燥后使用原子力显微镜检测纳米材料的形貌及尺寸. 通过纳米粒径及 Zeta 电位分析仪检测 E-DA NPs 的水合粒径. 通过紫外-可见光谱仪检测 E-DA NPs 在 200~400 nm 的紫外-可见吸收光谱.

1.2.3 NO 的体外检测 采用 DAF-FM DA 法检测 NO 的生成. 将不同浓度的 E-DA NPs (0, 10, 20, 40 和 80 μ g/mL) 在含有 H_2O_2 (50 μ mol/L) 的水溶液中于 37 $^{\circ}$ C 避光孵育, 然后在不同的时间收集上层清液进行荧光检测 (激发波长 495 nm, 发射波长 515 nm).

1.2.4 细胞毒性检测 在 96 孔板中将 4T1 细胞以 2×10^3 个细胞/孔的密度接种后, 置于细胞培养箱中培养 24 h, 然后去除旧培养基, 分别加入含有 0, 0.6, 1.2, 2.5 和 5 μ g/mL E-DA NPs 的新鲜培养基, 每组设置 3 个平行样, 置于细胞培养箱中继续培养 12 h. 然后, 对细胞进行 X 射线照射 (4 Gy), 照射完毕继续培养 72 h. 孵育结束后使用 CCK-8 试剂盒检测细胞存活率.

1.2.5 细胞克隆形成实验 在六孔板中将 4T1 细胞以 1×10^3 个细胞/孔的密度接种后, 置于细胞培养箱中培养 24 h, 然后去除旧培养基, 加入含有 5 μ g/mL E-DA NPs 的新鲜培养基, 每组设置 3 个平行样, 置于细胞培养箱中继续培养 12 h 后, 对细胞进行 X 射线照射 (2 Gy). 照射完毕继续培养 10 d, 待集落形成后, 用细胞固定液与结晶紫染色液对细胞进行固定与染色.

1.2.6 细胞内 NO 检测 在六孔板中将 4T1 细胞以 2×10^5 个细胞/孔的密度接种后, 置于细胞培养箱中培养 24 h, 然后去除旧培养基, 加入含有 5 μ g/mL E-DA NPs 的新鲜培养基, 每组设置 3 个平行样, 置于细胞培养箱中继续培养 12 h, 对细胞进行 X 射线照射 (4 Gy) 并继续培养 4 h. 孵育结束后, 添加 DAF-FM DA 和 Hoechst 对细胞进行染色, 使用荧光显微镜拍照.

1.2.7 溶血实验 取 1 mL 新鲜的小鼠眼球血加入抗凝管中, 以 2000 r/min 转速离心 10 min 收集沉淀. 使用 PBS 缓冲液重悬沉淀得到 2% 的红细胞悬液备用. 分别取 1 mL 用 PBS 缓冲液稀释的 E-DA NPs 溶液 (2, 5, 10, 20, 50 和 100 μ g/mL), 1 mL 超纯水 (作为阳性对照) 和 1 mL PBS 缓冲液 (作为阴性对照) 加入 3 个离心管中, 然后在以上离心管中分别加入 0.1 mL 红细胞悬液, 混合均匀后于 37 $^{\circ}$ C 孵育 60 min, 然后以 2000 r/min 转速离心 10 min, 取上层清液置于 96 孔板中, 用酶标仪检测 540 nm 处的吸收值.

溶血率 (Hemolysis) 计算公式为

$$\text{Hemolysis}(\%) = \frac{A_s - A_n}{A_p - A_n} \times 100\% \quad (1)$$

式中: A_s , A_n 和 A_p 分别为样本组、阴性组和阳性组的吸收值.

1.2.8 小鼠肿瘤模型的建立 本研究涉及的动物实验均依照苏州大学实验动物中心的操作规章制度执行. 选取在 SPF 级动物房中饲养的 4~6 周 Balb/c 雌性小鼠. 荷瘤前一天使用剃刀和脱毛膏去除小鼠荷瘤部位的毛发. 使用 1 mL 注射器将 4T1 肿瘤细胞注射至小鼠的右背部表皮下, 每只小鼠注射细胞数量约 1×10^6 个. 待 7 d 后小鼠肿瘤生长至 80 mm³ 时即可进行抗肿瘤实验.

肿瘤大小的计算公式:

$$V = L \times W^2 \times 0.5 \quad (2)$$

式中: L (mm) 为长径; W (mm) 为短径.

1.2.9 E-DA NPs 活体分布实验 在 E-DA NPs 的制备过程中加入 100 μ g Cy7 染料, 经离心、洗涤后获得 Cy7 标记的 E-DA NPs. 通过尾静脉将纳米材料注入荷瘤小鼠体内, 分别在注射后 2, 4, 6, 12, 24, 36 和 48 h 使用小动物活体成像系统采集小鼠体内的荧光信号并成像, 评估 E-DA NPs 在生物体内的分布.

1.2.10 体内抗肿瘤实验 在构建小鼠肿瘤模型后, 将小鼠随机分为 4 组 (I 组为对照组; II 组为 X 射

线组；III组为E-DA NPs组；IV组为E-DA NPs+X射线组），每组5只。分别在治疗的第1天、第3天、第5天及第7天通过尾静脉注射PBS缓冲液或E-DA NPs(2 mg/kg)。在治疗的第二天，将II和IV组的小鼠麻醉后给予肿瘤部位6 Gy的X射线照射。在治疗的第14天，对小鼠进行眼球取血，然后处死并解剖取出心、肝、脾、肺、肾及肿瘤组织，进行称重、拍摄、切片及染色。在治疗过程中，每天对小鼠的体重及肿瘤大小进行测量与记录。

2 结果与讨论

2.1 E-DA NPs的制备和表征

以D-Arg和EGCG为反应物，甲醛为连接剂，通过曼式反应合成了E-DA NPs。透射电子显微镜(TEM)表征结果[图1(A)]显示，制备的E-DA NPs呈单分散球形颗粒，平均直径约为(179±25) nm [图1(B)]；原子力显微镜(AFM)[图1(C)]和动态光散射(DLS)[图1(D)]表征结果进一步证实制备的E-DA NPs为均匀的球形结构。Zeta电位为(-21.4±1.2) mV[图1(E)]。紫外-可见吸收光谱(UV-Vis)显示，E-DA NPs具有EGCG的特征吸收峰，证明EGCG已引入。值得注意的是，EGCG的特征吸收峰从270 nm轻微红移至300 nm[图1(F)]，这可能是由相邻苯环的 π - π 堆积导致。能量色散X射线光谱元素映射图像[图1(G)]显示，E-DA NPs中存在C、O和N元素，N元素的存在表明E-DA NPs中D-Arg已负载。

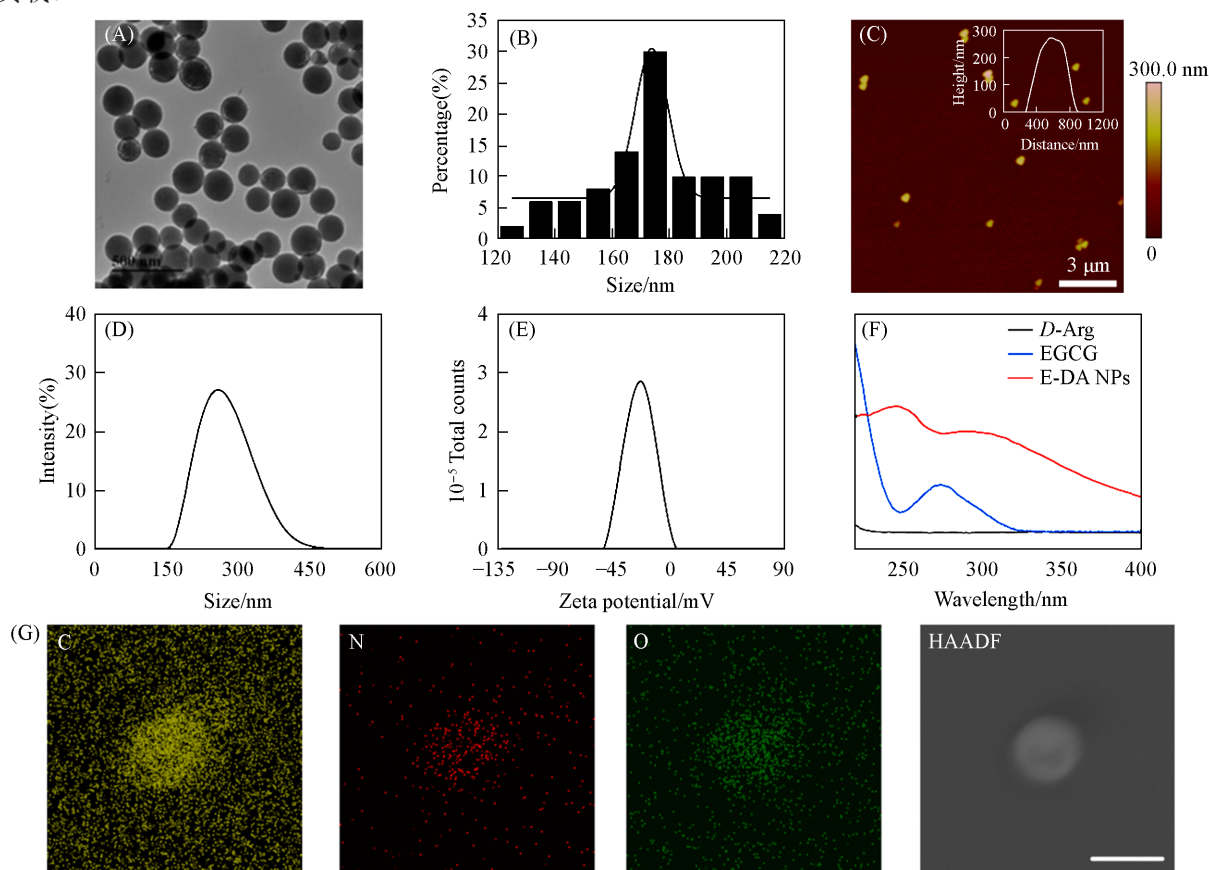


Fig. 1 Characterization of E-DA NPs

(A) TEM image; (B) size distribution of E-DA NPs in TEM images; (C) AFM image(scale bar: 3 μ m); (D) hydrated size distribution; (E) zeta potential; (F) UV-Vis spectra; (G) elemental mappings(scale bar: 200 nm).

2.2 E-DA NPs诱导NO的产生

由于D-Arg可以与H₂O₂反应产生NO，因此研究了E-DA NPs纳米粒子在H₂O₂存在条件下产生NO的效率。基于DAF-FM DA可以与NO反应并在515 nm处产生强荧光，采用DAF-FM DA法检测了溶液的荧光强度变化。图2(A)和(B)显示，随着E-DA NPs与H₂O₂孵育时间的延长，混合溶液在515 nm处的

荧光强度逐渐变强, 证明 NO 的有效生成. 当 H_2O_2 浓度不变时, 产生的荧光强度随 E-DA NPs 纳米粒子浓度的增加而增大, 证明 NO 产量与 E-DA NPs 浓度呈正相关. 以上结果表明, 制备的 E-DA NPs 可以与 H_2O_2 反应产生 NO.

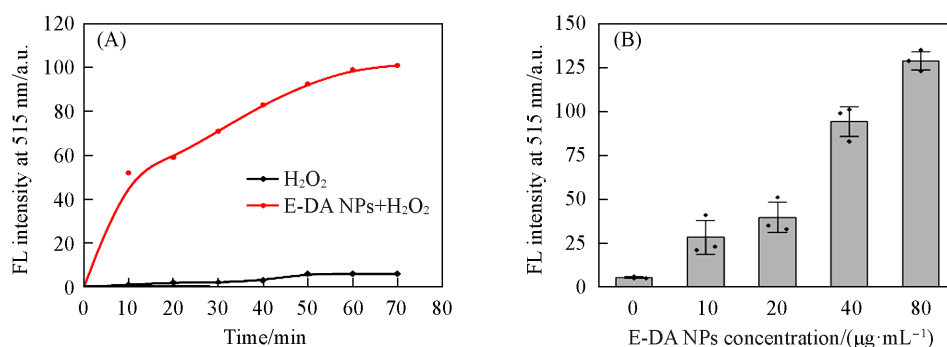


Fig. 2 Time-dependent(A) and concentration-dependent(B) changes of the 515 nm fluorescence intensity of DAF-FM DA incubated with indicated samples

2.3 E-DA NPs 增强 X 射线的体外抗肿瘤作用

为了验证 E-DA NPs 可以增强 X 射线对肿瘤细胞的杀伤作用, 首先采用 CCK-8 法检测了 4T1 细胞的细胞活力. 如图 3(A) 所示, 浓度低于 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的 E-DA NPs 对细胞无明显毒性; 经 4 Gy X 射线照射后, E-DA NPs 对 4T1 细胞的杀伤效率明显提高. 利用 DAF-FM DA 荧光探针进一步验证了 E-DA NPs 在细胞内产生 NO 的能力. 当细胞内存在 NO 时, DAF-FM DA 与 NO 反应后会生成荧光素-苯胺三氮唑, 可以产

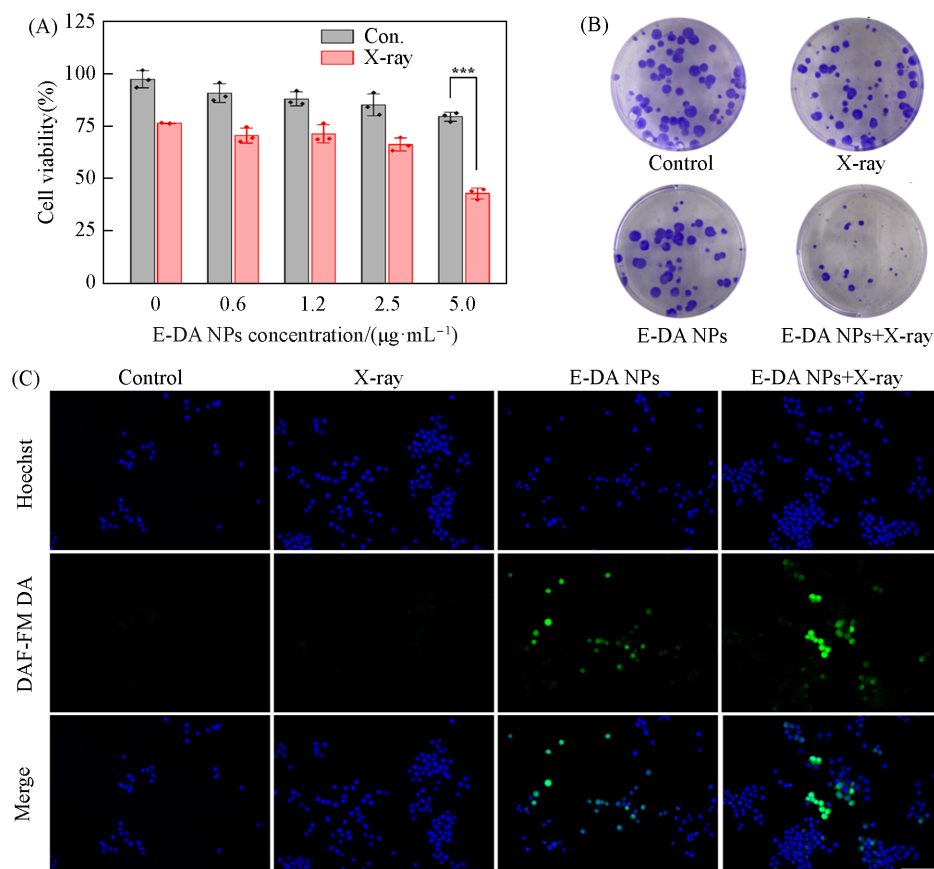


Fig. 3 Radiosensitizing effect of E-DA NPs *in vitro*

(A) Cell viability of 4T1 cells treated by E-DA NPs at different concentrations or/and under 4 Gy X-ray irradiation; (B) clonogenic assays of 4T1 cells upon indicated treatments for 10 d; (C) fluorescence images of 4T1 cells stained with $10 \mu\text{mol}/\text{L}$ of DAF-FM DA upon different treatments. Scale bar: $100 \mu\text{m}$.

生强烈绿色荧光. 如图3(C)所示, 未加药物的对照组与X射线组均未能检测到荧光信号, 而加入纳米药物的实验组荧光强度显著增强, 说明E-DA NPs诱导了NO的产生.

图3(B)为克隆形成实验结果. 结晶紫染色照片结果显示, 2 Gy的X射线或5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的E-DA NPs对细胞的增殖能力无明显影响, 而当两者联合处理时能显著抑制细胞的增殖能力. 以上实验均证实E-DA NPs具有显著的放射增敏作用.

2.4 E-DA NPs溶血与活体分布实验

后续实验需要将E-DA NPs注入动物体内, 使纳米材料通过血液循环到达治疗靶区发挥其生物疗效. 为保证其在发挥抗肿瘤作用的同时, 不会对红细胞造成损伤, 需要检测E-DA NPs的血液相容性. 如图4所示, E-DA NPs的加入并未导致红细胞破裂溶解, 当其浓度 $\leq 100 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时溶血率均低于5%, 证明E-DA NPs具有良好的生物相容性.

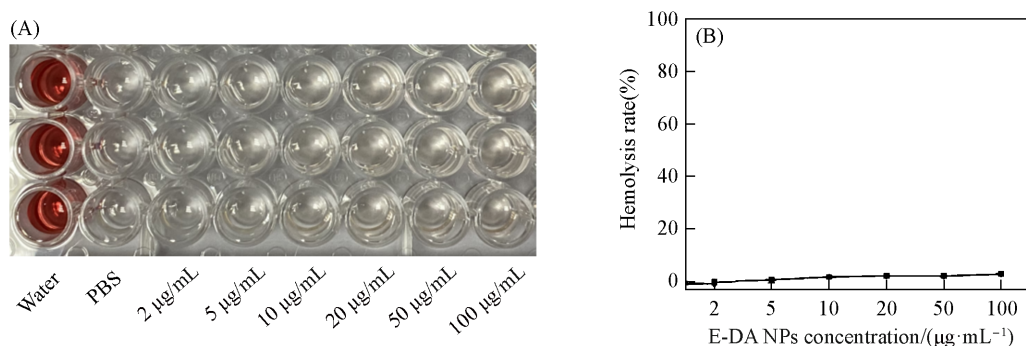


Fig. 4 Hemolysis analysis of E-DA NPs suspension at different concentrations

(A) Images of hemolytic tests; (B) hemolysis rates of different concentrations of E-DA NPs.

为了验证纳米材料在肿瘤部位的富集, 进行了E-DA NPs在动物体内的分布实验. 采用Cy7对E-DA NPs进行标记, 并将其通过尾静脉注入小鼠体内, 分别在特定的时间点采集荧光图像. 如图5所示, 在最初的2 h内, E-DA NPs主要存在于肝脏与肾脏中; 随后, E-DA NPs在肿瘤部位富集, 在各器官中的含量随着时间的延长而降低, 表明其可有效靶向肿瘤组织, 为其在体内抗肿瘤性能的发挥提供条件.

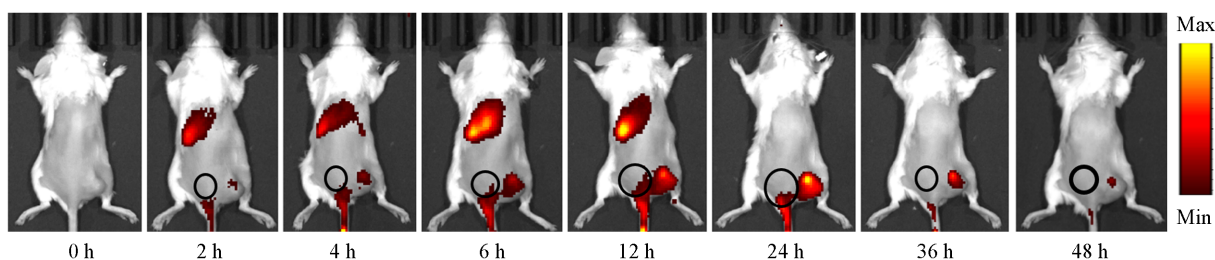


Fig. 5 Fluorescent images of mice at different time points

2.5 E-DA NPs协同X射线的体内抗肿瘤作用

鉴于E-DA NPs协同X射线对4T1细胞具有优异的杀伤效果, 进一步以4T1肿瘤细胞构建小鼠肿瘤模型进行了体内抗肿瘤作用研究. 首先, 在4~6周的Balb/c雌性小鼠皮下植入4T1细胞, 并将荷瘤小鼠随机分为4组(I组为对照组, II组为X射线组, III组为E-DA NPs组, IV组为X射线+E-DA NPs组), 待肿瘤体积生长至80 mm^3 时分别给予不同的治疗方案. 如图6(B)~(D)所示, 与对照组相比, X射线组或E-DA NPs组对小鼠肿瘤生长的抑制作用十分有限; 而X射线与E-DA NPs联合处理组则可将放疗的抑瘤率显著提升. 这表明E-DA NPs与X射线联合可显著提高电离辐射对肿瘤组织生长的抑制能力. 此外, 治疗期间各组小鼠的体重并无明显差别[图6(A)].

为了进一步评价不同治疗手段对小鼠肿瘤组织的杀伤能力, 将小鼠处死并取出肿瘤组织进行固定、切片、H&E与Ki67染色、观察与拍摄. 如图7(A)所示, 与对照组相比, X射线组与E-DA NPs组的

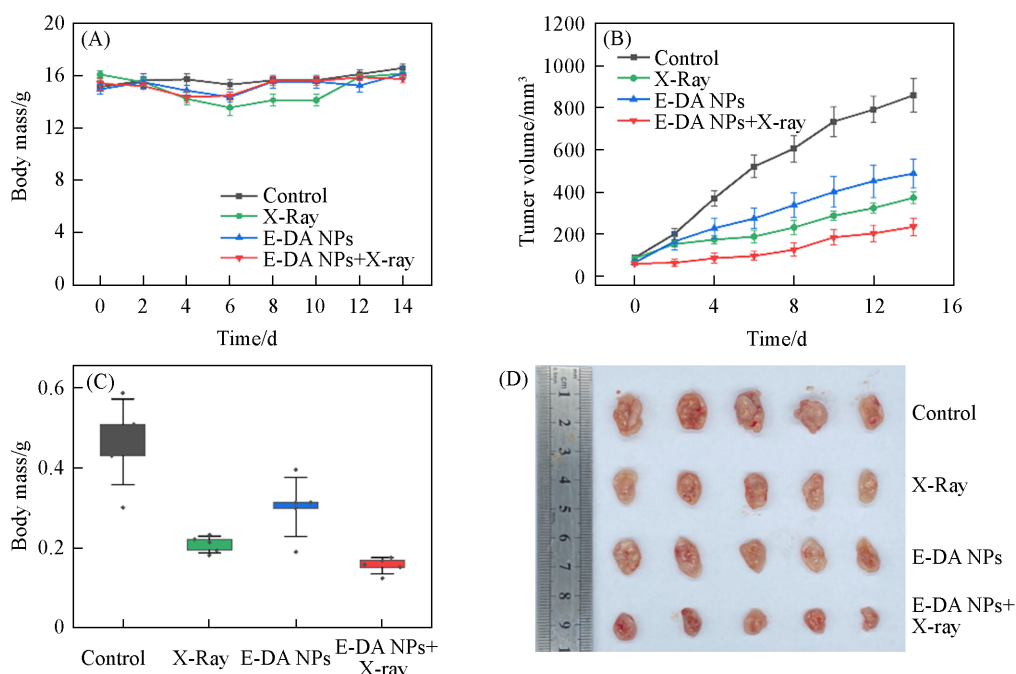


Fig. 6 Combination therapy of E-DA NPs with X-ray irradiation *in vivo*

(A) Body mass of mice during the indicated treatments; (B) changes in tumor volumes after the indicated treatments; (C) tumor mass of tumors dissected from mice after 14 d post-treatments; (D) photograph of tumors dissected from mice after 14 d post-treatments.

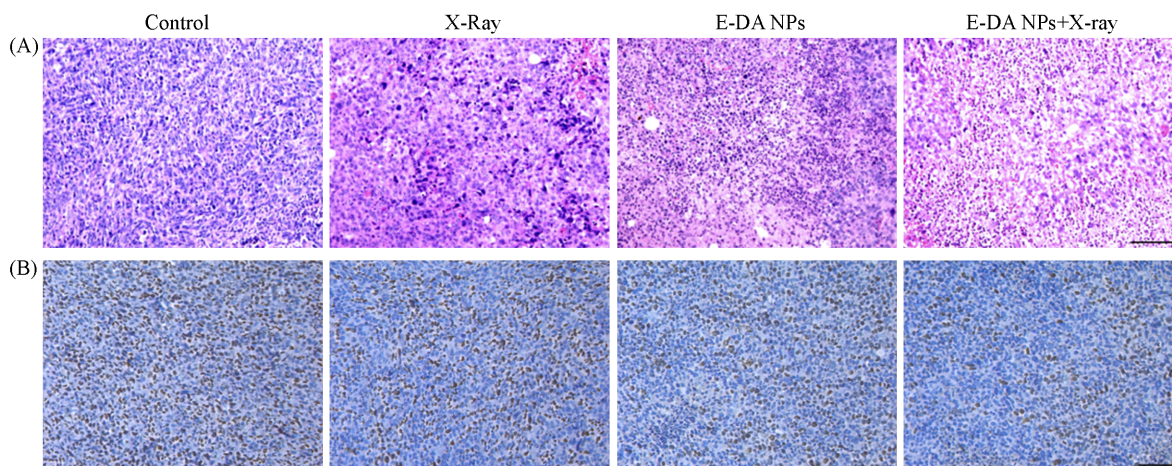


Fig. 7 Photomicrographs of tumor sections after different treatments

(A) H&E staining; (B) Ki67 staining. Scale bar: 100 μm .

H&E 染色表现为肿瘤细胞间隙增大, 这表明 X 射线或 E-DA NPs 对肿瘤组织造成了轻微损伤, 而 X 射线与 E-DA NPs 联合处理组表现为肿瘤组织核固缩、核碎裂的现象明显增加. Ki67 是一种细胞增殖核抗原, 已广泛用于分析细胞增殖. 如图 7(B) 所示, 联合组中 Ki67 阳性细胞显著减少. 以上实验结果表明, X 射线与 E-DA NPs 联合治疗对肿瘤组织造成了严重损伤.

2.6 E-DA NPs 的生物安全性

为了进一步探讨 E-DA NPs 的生物相容性, 在实验结束后解剖并取出小鼠的心、肝、脾、肺及肾等脏器进行 H&E 染色, 并经眼球取血用于血液学研究. 首先对各脏器进行了组织形态学评价[图 8(A)], 与对照组相比, 各实验组的脏器无明显差别, 表明实验过程中未对各脏器造成明显的组织病理改变. 血常规检测结果[图 8(B)]显示, 血液指标均在正常水平内. 以上结果表明, E-DA NPs 具有低毒性、良好的安全性和生物相容性, 可用于生物体内的治疗.

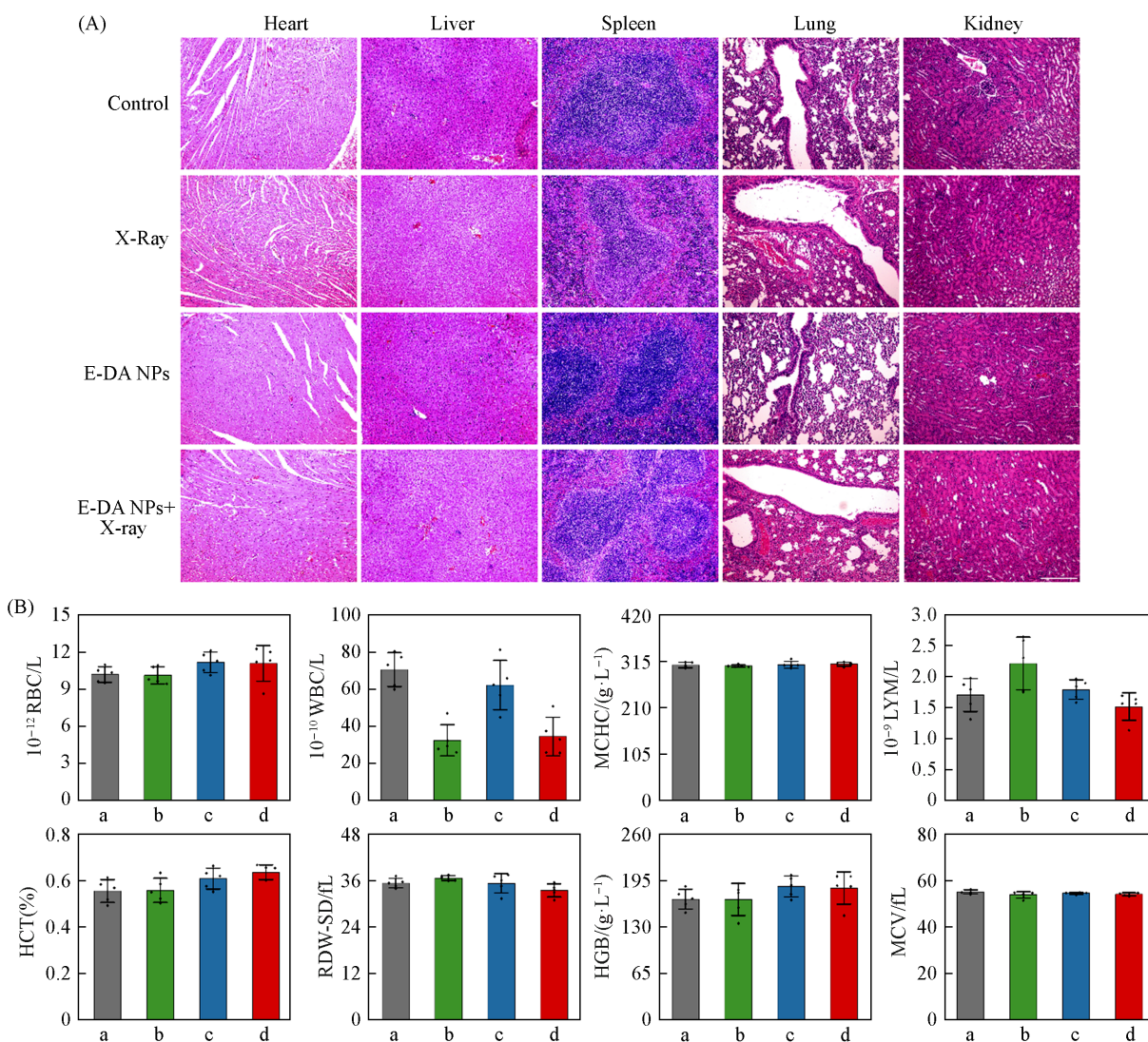


Fig. 8 Biosafety of E-DA NPs after different treatments

(A) H&E staining images of the organs(scale bar: 250 μ m); (B) blood routine analysis.

a. Control; b. X-ray; c. E-DA NPs; d. E-DA NPs+X-ray .

3 结 论

基于EGCG与D-Arg在水介质中的化学反应驱动组装,制备了E-DA NPs纳米粒子.稳定的E-DA NPs可提高D-Arg与EGCG的血液循环时间,避免其在生理环境中的快速代谢. E-DA NPs中的EGCG通过抑制细胞增殖,提高乳腺癌细胞对放射线的敏感性.同时,D-Arg与TME中高浓度H₂O₂反应释放NO,降低了DNA损伤修复水平,影响细胞增殖,从而放大电离辐射的疗效.此外,主要脏器H&E染色及血常规检查均证实了E-DA NPs优良的生物安全性.综上所述,E-DA NPs是一种优异的放射增敏剂,该纳米材料的构建为临床乳腺癌的放射治疗提供了新的策略.

参 考 文 献

- [1] Bhat V., Pellizzari S., Allan A. L., Wong E., Lock M., Brackstone M., Lohmann A.E., Cescon D. W., Parsyan A., *Crit. Rev. Oncol./ Hematol.*, **2022**, *169*, 103566
- [2] Yang T. J., Ho A. Y., *Surg. Clin.-North Am.*, **2013**, *93*(1), 455—471
- [3] Chen Q., Chen J. W., Yang Z. J., Xu J., Xu L. G., Liang C., Han X., Liu Z., *Adv. Mater.*, **2019**, *31*(10), 1802228
- [4] Gospodarowicz M., *JCO Glob. Oncol.*, **2021**, *7*, 144—145
- [5] Chong Y., Ning J. Y., Min S. Y., Ye J. Q., Ge C. C., *Chin. Chem. Lett.*, **2022**, *33*(7), 3315—3324

- [6] Liu Q., Shi Y., Chong Y., Ge C. C., *ACS Appl. Bio Mater.*, **2021**, *4*(2), 1843—1851
- [7] Zhang Y. A., Jin Y. L., Cui H. X., Yan X. Y., Fan K. L., *RSC Adv.*, **2020**, *10*(1), 10—20
- [8] Bakun P., Mlynarczyk D. T., Koczorowski T., Cerbin-Koczorowska M., Piwowarczyk L., Kolasinski E., Stawny M., Kuzminska J., Jelinska A., Goslinski T., *Eur. J. Med. Chem.*, **2023**, *261*, 115820
- [9] Bimonte S., Cascella M., Barbieri A., Arra C., Cuomo A., *Infect. Agents Cancer*, **2020**, *15*(1), 2
- [10] Zan L. L., Chen Q. F., Zhang L., Li X. N., *Bioengineered*, **2019**, *10*(1), 374—382
- [11] Kale A., Gawande S., Kotwal S., Netke S., Roomi W., Ivanov V., Niedzwiecki A., Rath M., *Phytother. Res.*, **2010**, *24*, S48—S55
- [12] Krupkova O., Ferguson S. J., Wuertz-Kozak K., *J. Nutr. Biochem.*, **2016**, *37*, 1—12
- [13] Zhang X., Wang J., Hu J. M., Huang Y. W., Wu X. Y., Zi C. T., Wang X. J., Sheng J., *Molecules*, **2016**, *21*(5), 620
- [14] Wang C. P., Sang H. J., Wang Y. T., Zhu F., Hu X. H., Wang X. Y., Wang X., Li Y. W., Cheng Y. Y., *Nano Lett.*, **2018**, *18*(11), 7045—7051
- [15] Tang L. W., Chen X. Y., Tong Q. L., Ran Y. Q., Ma L., Tan Y. F., Yi Z., Li X. D., *J. Mat. Chem. B*, **2022**, *10*(44), 9280—9294
- [16] Zhang M. S., Jin H., Liu Y., Wan L. L., Liu S. W., Zhang H., *Acta Biomater.*, **2023**, *169*, 517—529
- [17] Hou Y. X., Kuang Y. F., Jiang Q. K., Zhou S., Yu J., He Z. G., Sun J., *Nano Res.*, **2022**, *15*(6), 5183—5192
- [18] Yi Z., Chen G. C., Chen X. Y., Sun Z., Ma X. M., Su W., Deng Z. W., *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2020**, *8*(26), 9833—9845
- [19] Tang Z. M., Liu Y. Y., He M. Y., Bu W. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*(4), 946—956
- [20] Sun M. Y., Sang Y. J., Deng Q. Q., Liu Z. W., Ren J. S., Qu X. G., *Nano Res.*, **2022**, *15*(6), 5273—5278
- [21] Fang X., Cai S. X., Wang M., Chen Z. W., Lu C. H., Yang H. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*(13), 7046—7050
- [22] Deng J. H., Luo J., Mao Y. L., Lai S., Gong Y. N., Zhong D. C., Lu T. B., *Sci. Adv.*, **2020**, *6*(2), eaax9976
- [23] Lin L. C., Wang M. N., Tseng T. Y., Sung J. S., Tsai T. H., *J. Agric. Food Chem.*, **2007**, *55*(4), 1517—1524

(Ed.: N, K)