

基于多酚的超分子纳米药物 递送系统的研究进展

严子谅, 李 蓓, 代云路

(澳门大学健康科学学院, 教育部精准肿瘤学前沿科学中心, 澳门特别行政区 999078)

摘要 超分子纳米药物递送平台因具有性质多样化、药物释放可控及制备简易等特点而备受关注。据报道, 富含酚羟基结构的多酚可与不同性质类药物产生非共价相互作用, 自组装成超分子纳米系统, 从而实现不同路径的药物递送。同时, 多酚自身具备抗肿瘤、抗菌、抗氧化、抗炎和保护心脏等功能, 这使得基于多酚的递送系统在疾病治疗方面前景广阔。本综合评述概述了多酚型超分子纳米递送系统构建中包括的超分子相互作用力。根据所负载药物的性质(例如疏水性药物、蛋白质、DNA等), 分类阐述了不同相互作用力在药物负载中发挥的功能。最后, 对当前基于多酚的超分子纳米系统中存在的争议性问题进行了评述总结。本文可为各种新兴的多酚基材料的设计和基础研究提供参考。

关键词 超分子纳米系统; 多酚; 药物递送; 纳米粒子

中图分类号 O641.3 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20240260

Research Progress in Supramolecular Drug Delivery Nanosystems Based on Polyphenols

YAN Ziliang, LI Bei*, DAI Yunlu*

(Faculty of Health Sciences, Ministry of Education Frontiers Science Centre for
Precision Oncology, University of Macau, Macau SAR 999078, China)

Abstract Supramolecular drug delivery nanoplateforms have attracted much attention due to their diverse functions, controllable drug-releasing property, and unsophisticated techniques for preparation. Polyphenols with phenolic hydroxyl structure have been reported to easily have non-covalent interactions with different drugs, next self-assembling to be supramolecular nanosystems and successfully delivering drugs through desirable administrations. Moreover, polyphenols per se are generally active in defending tumor, bacteria, oxidative species, inflammation, and protecting cardiac function, which can broaden the biomedical application scope of polyphenol-based delivery systems. In this review, we comprehensively depict the supramolecular interactions involved in the polyphenol-based supramolecular drug delivery systems, and detailedly explain how the interaction force highly affects the drug loading (e.g., hydrophobic drugs, proteins, and DNA, etc.). Finally, the controversial issues existing in current polyphenol-

收稿日期: 2024-05-28. 网络首发日期: 2024-08-12.

联系人简介: 代云路, 男, 博士, 副教授, 主要从事多酚生物材料方面的研究. E-mail: yldai@um.edu.mo

李 蓓, 女, 博士, 研究助理教授, 主要从事精准肿瘤治疗和免疫助剂开发等方面的研究. E-mail: beili@um.edu.mo

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 32222090, 32171318, 32101069)、澳门大学多年度研究项目(批准号: MYRG2022-00011-FHS, MYRG-GRG2023-00013-FHS-UMDF)、澳门特别行政区科学技术发展基金(批准号: 0103/2021/A, 0002/2021/AKP, 0133/2022/A3, 0009/2022/AKP, 0006/2023/ITP1)及澳门大学教育部精准肿瘤学前沿科学中心项目(批准号: SP2023-00001-FSCPO)资助。

Supported by the National Natural Science Foundation of China(Nos.32222090, 32171318 and 32101069), the Multi-Year Research Grant (MYRG) of University of Macau, China(No.MYRG2022-00011-FHS and MYRG-GRG2023-00013-FHS-UMDF), the Science and Technology Development Fund, Macau SAR, China(Nos.0103/2021/A, 0002/2021/AKP, 0133/2022/A3, 0009/2022/AKP and 0006/2023/ITP1) and the Project of the Ministry of Education Frontiers Science Centre for Precision Oncology, University of Macau, China(No.SP2023-00001-FSCPO).

based supramolecular nanosystems are summarized and reviewed. This article is expected to shed a new light on the rational designs and fundamental studies of emerging polyphenol-based materials.

Keywords Supramolecular nanosystem; Polyphenol; Drug delivery; Nanoparticles

定向可控的非共价相互作用赋予了超分子纳米系统可预测、可控的性质与功能^[1-4]. 近年来, 超分子纳米系统被广泛应用于肿瘤治疗、免疫调节及疾病诊断等生物医药领域^[5,6]. 利用“超分子化学”理念设计生物材料的特点在于构建出的纳米系统性能与涉及到的非共价相互作用密切相关, 即通过改变合成方法与条件来影响非共价相互作用, 即可直接调控系统性能. 同时, 鉴于非共价相互作用通常发生在合成原料的部分特定结构间, 对其它部位进行功能化修饰能够赋予材料更多性能, 并通过引入多种特异性结构来实现定向治疗的目的. 此外, 超分子纳米系统具备刺激性响应功能^[7]. 因为非共价相互作用是动态可逆的, 其结合能比共价键更小, 微调pH值、离子强度、温度或溶剂极性等因素都会引起超分子纳米系统结构的显著改变, 从而实现系统的刺激性响应^[8]. 超分子材料优异的可控性与刺激响应性为药物递送系统的设计提供了便利.

多酚是天然存在的酚羟基化合物, 其结构中包含一个或多个含有酚羟基的苯环^[9], 一般分为黄酮类、酚酸类、芪类和木酚素类^[10]. 酚羟基的存在使多酚容易与其它功能分子通过配位、氢键、静电作用、 π - π 堆积和疏水作用等方式产生非共价相互作用, 组装成超分子纳米系统^[11]. 相互作用的丰富多样化使得基于多酚的药物递送系统适用于多种不同的生理环境. 自2013年由多酚和金属离子配位形成的超分子金属多酚网络(MPN)被首次报道以来^[12], 无定形MPN在表面涂层、药物输送和多模态生物成像等研究领域展现出巨大应用潜力. 本课题组设计出一系列基于多酚的嵌段共聚物, 通过不同非共价相互作用可实现药物递送系统的不同功效. 多酚作为构建纳米药物递送系统的通用构件引起了科研工作者的广泛关注^[12], 已迅速发展并应用于生物医疗领域^[13-15]. 除用作递送系统基础构件外, 多酚还具有抗肿瘤、抗菌、抗氧化、抗炎和保护心脏等功能, 可用于治疗肿瘤^[16-19]、细菌感染^[20-22]、炎症性肠病(IBD)^[23-25]和心血管疾病(CVD)^[26-29]等疾病. 多酚本身的可治疗性能够进一步强化其作为药物递送系统的优势, 延伸其多功能应用范围.

本综合评述详细阐述并分析了多酚用于构建超分子药物递送系统中涉及到的结合力及其功能, 分类总结了多酚超分子纳米系统在生物医药(疏水类小分子药物、蛋白质、核酸)递送领域的不同应用, 并评析了目前多酚基超分子系统研究面临的阻力, 以及未来进行深入探索亟需的新技术.

1 基于多酚的纳米粒子涉及的超分子相互作用类型

在多酚结构中, 儿茶酚和没食子酚部分展现出两亲性、解离质子以及产生配位键的能力(图1), 可以与大多数物质产生非共价相互作用^[30]. 基于多酚的超分子组装通常依靠多种类型的作用力完成并维持稳定, 但仅其中一种占主导地位. 这种主导的相互作用决定纳米粒子的物理化学性质, 进而影响其潜在应用.

1.1 配位作用

配位作用通常被认为是一种类似于共价键的特殊相互作用, 其特点是配位键中的共用电子对通常由其中一个原子供应, 而另一原子仅提供空轨道; 前者被称为配体或络合剂, 后者(通常是金属)被称为配位中心. 多酚的酚羟基是一种优秀的配体, 可与各种金属离子(如 Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Zr^{4+} 和 Ti^{4+} 等)配位, 这一过程对自然界中的植物色素沉着和养分循环非常重要^[31]. 值得注意的是, pH值和金属价态等的变化会影响所形成配合物的化学计量比(单、双、三配合物等)^[30]. Caruso等^[12]发现, 当pH=8时, 多酚能够与 Fe^{3+} 通过配位作用快速形成金属-多酚网络(MPN)[图2(A)]. 该方法适用于形成具有不同表面化学、机械、磁和电子特性的核壳颗粒、空心胶囊和分层超结构. 当pH值<6时, MPN的部分酚羟基发生质子化, 导致金属-酚羟基配位键的解体和超分子结构的破坏[图2(B)]. 降解不同金属离子的配位键所需pH值不同. 实验结果表明, 金属离子的价态与金属-多酚网络结构稳定性呈正相关: 金属离子价态越高, 与多酚形成的网络结构酸稳定越强^[31], 由此可构建在特定pH条件下响应的超

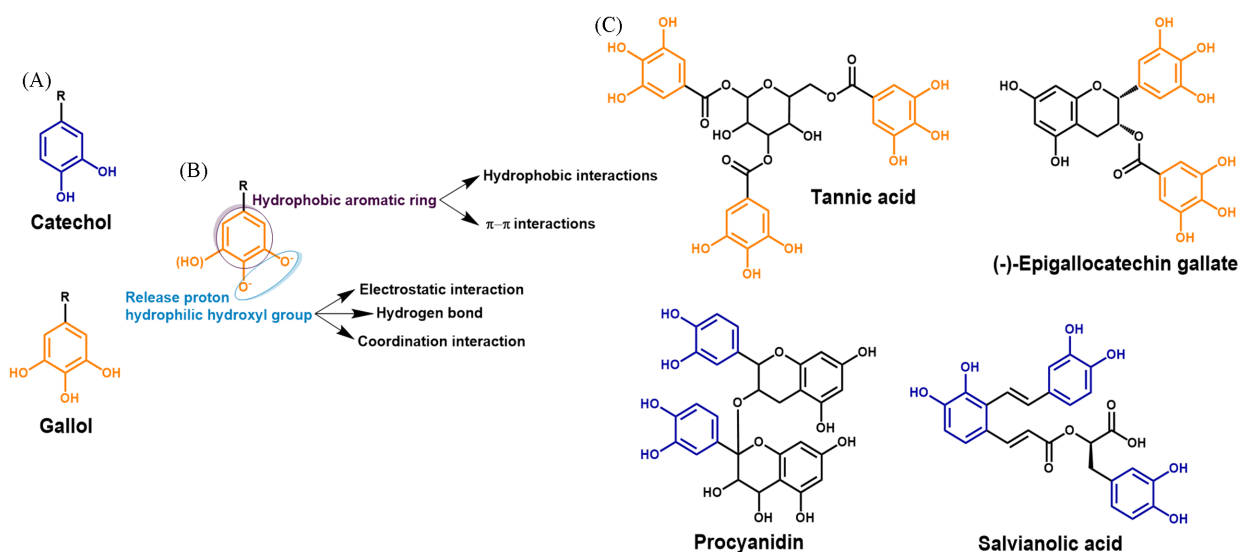


Fig. 1 Usual catechol(blue, A) and gallol(orange, B) groups involved in the structure of natural polyphenols(C)

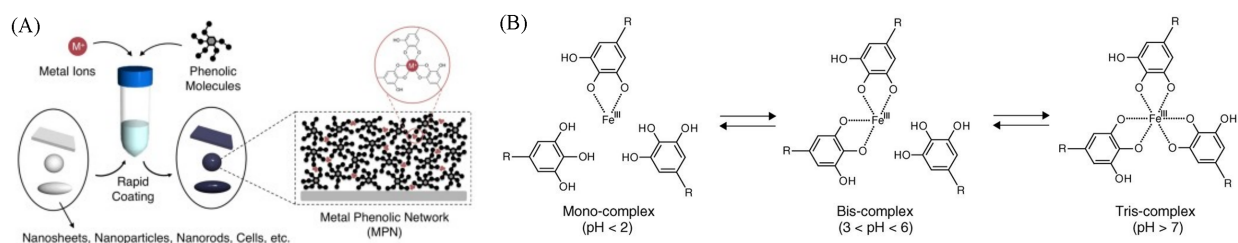


Fig. 2 Basic construction method(A) and its coordination mechanism(B) of metal-polyphenol supramolecular network^[12]

Copyright 2013, American Association for the Advancement of Science.

分子结构。尽管该方法提供了一种简捷的途径以实现超分子组装，但对模板的过度依赖极大限制了其应用范围。

在 Caruso 等^[12]工作的基础上，Xu 等^[15]对金属-天然多酚配位方法进行改进，利用磷酸盐或柠檬酸等具有配位能力的缓冲溶液来提高 MPN 的交联程度，从而形成更稳定的配位网络[图 3(A)]。他们通过该方法在摆脱模板依赖的同时系统研究了溶液的 pH 值对所形成超分子纳米粒子的粒径及电势等理化性质的影响[图 3(B)和(C)]。研究发现，pH 值影响纳米粒子的形态与粒径大小，该影响很可能源自于 pH 值变化导致的 ζ 电位改变。同时，通过更换超分子纳米系统中的多酚与金属的种类，构建了金属-多酚超分子纳米系统数据库。对于多酚-金属纳米粒子研究的逐渐深入使得这类超分子纳米系统的制备方法愈发简便、清晰，所制备的纳米粒子的性能也更加可控。

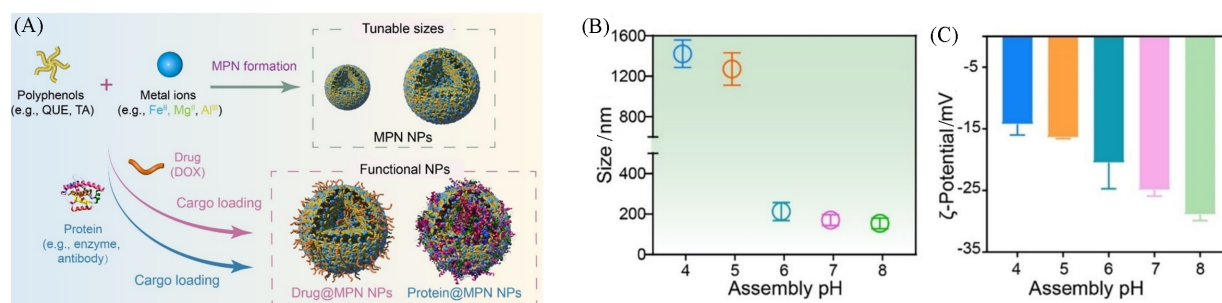


Fig. 3 Construction(A), pH-associated size(B) and zeta potential variations(C) of MPN NPs^[15]

Copyright 2023, John Wiley and Sons.

除金属离子外,多酚还可直接与金属氧化物(如 TiO_2 , Fe_2O_3 和 ZnO 等)相互作用,其中儿茶酚基团的两个相邻酚羟基可与金属氧化物形成二齿单核螯合物或二齿双核桥接配合物^[32]. 儿茶酚与 TiO_2 的结合已经得到了充分的研究,通过 Ti^{IV} -儿茶酚配位进行初始吸附后,金属的水合层被破坏,金属的表面和儿茶酚基团之间可以形成氢键;当表面位点饱和时,也可能发生长程静电相互作用(图4)^[33,34]. 尽管涉及多种相互作用,但儿茶酚与 TiO_2 结合的驱动力仍然以配位作用为主,这与配位键较强的键能有关.

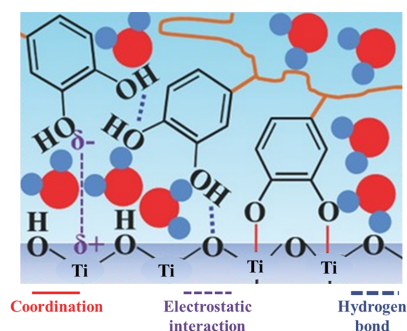


Fig. 4 Mechanism diagram of polyphenol adsorption after coordinating with TiO_2 ^[34]

Copyright 2009, Springer Nature.

除了直接使用天然多酚外,将儿茶酚等基团修饰到聚合物侧基能够拓宽金属-多酚配位结构的应用范围,并使聚合物的设计更加自由. 本课题组^[35]利用可逆加成断裂链转移反应(RAFT)聚合法成功构建了一种侧链带有儿茶酚基团的酸敏感嵌段共聚物,通过与铂离子络合形成了直径约为60 nm且带有正电荷的球形纳米粒子,并与带有声敏剂(带PEG的羟基茜草素,PP18)嵌段的聚乙二醇共聚物共混,成功制备了同时负载有声敏剂与金属离子的纳米粒子(PP18-Pt NPs)[图5(A)~(D)]. 元素分析和

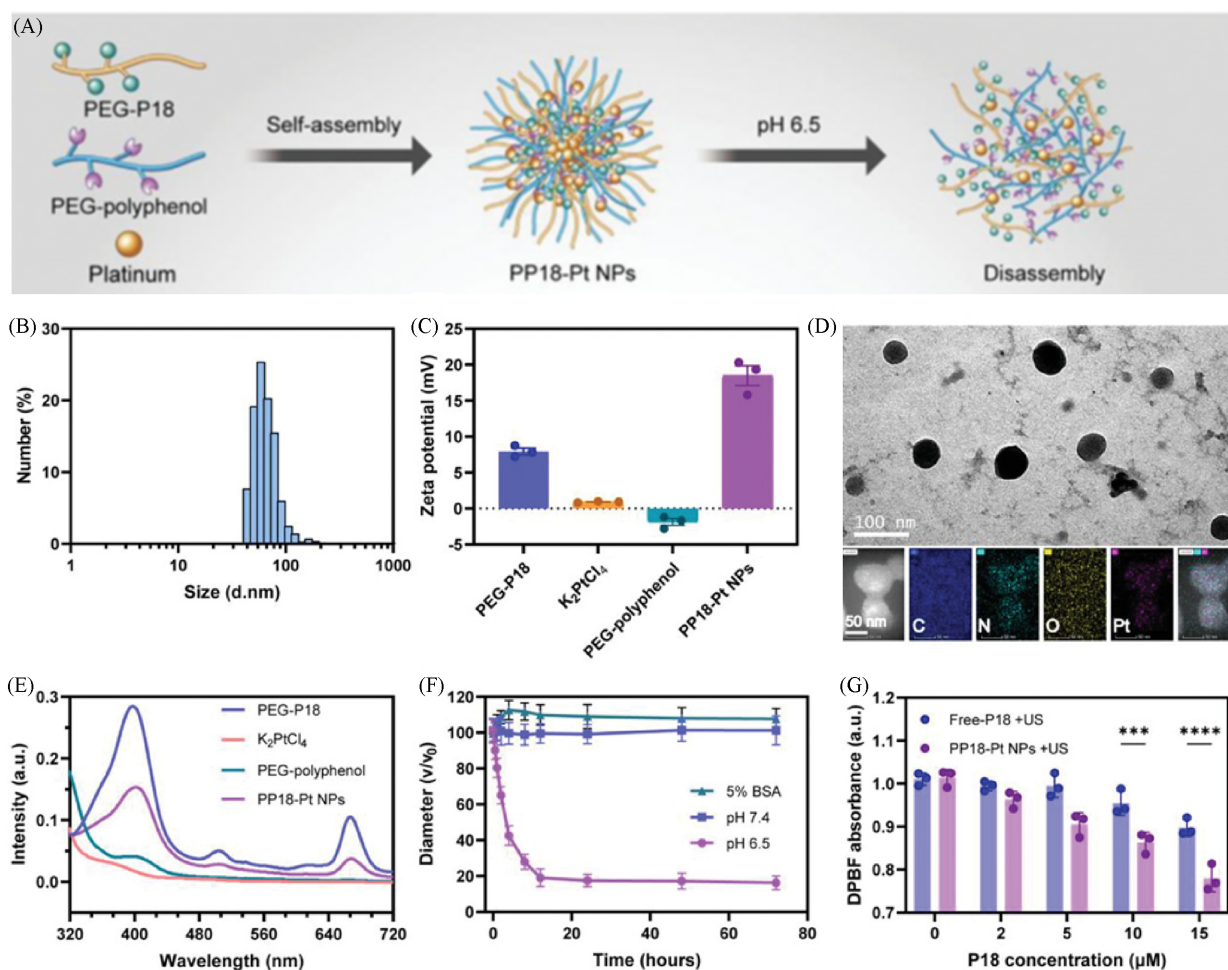


Fig. 5 Schematic assembly-disassembly process(A), size distribution(B), zeta potential(C), TEM image(D), UV-Vis spectrum(E), stability of hydrated size(F) and ROS generation(G) of PP18-Pt NPs^[35]

Copyright 2022, John Wiley and Sons.

紫外-可见光谱结果证实了声敏剂和铂离子的成功负载[图5(D)和(E)]. 经肿瘤微酸环境刺激, 儿茶酚基团与聚合物主链之间相连的席夫碱结构断裂, 儿茶酚基团也被质子化, 从而导致多酚及络合的金属释放. 由于维持纳米粒子结构的配位键被破坏, 纳米粒子也随之降解, 释放出携带的声敏剂[图5(F)]. 使用1,3-二苯基异苯并呋喃(DPBF)探针检测生成的活性氧自由基(ROS)后发现, 与游离羟基茜草素(P18)溶液相比, PP18-Pt NPs在超声下具有较高的ROS产生量[图5(G)]. 这是因为形成的纳米粒子结构可以聚集P18自由小分子, 减少其超声活化过程中产生的能量损失. 此外, 金属离子可以显著增强声敏剂的ROS产生. 与天然多酚相比, 带有儿茶酚的聚合物PP18-Pt NPs具有更多的功能, 为药物递送系统的复杂功能化提供了更好的框架.

1.2 氢键作用

氢键通常被认为是氢原子(氢键供体)和负电性原子(例如氮、氧或氟等氢键受体)之间发生的弱静电吸引力, 是最常见的动态键之一, 常用于制备具有刺激响应性的超分子网络. 多酚相对较高的 pK_a [表儿茶素为8.7, 单宁酸为8.5, (-)-表没食子儿茶素没食子酸酯为7.7]使其在生理pH值下成为强氢键供体^[36,37]. 生物医学领域中常见的聚合物都可与多酚产生氢键相互作用. 聚乙二醇(PEG)中的醚基(—O—)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)中的羰基以及聚烯丙胺中的胺基(—NH₂)都可作为氢键受体, 与酚羟基之间生成氢键^[38-40]. 受此原理启发, Dierendonck等^[41]利用单宁酸(Tannic acid)与PVP之间的氢键作用成功构建了一种多孔微粒(TA-PVP)用于封装蛋白质抗原, 制备了纳米疫苗载体(图6). 在此多孔微粒的构建过程中, 单宁酸为氢键供体, PVP则是氢键受体, 通过喷雾干燥装置将蛋白质整合进入PVP与单宁酸的固态粉末中, 复溶于水后便可制备封装抗原的多孔微粒. 该微粒展现了优异的抗原负载能力, 并且在生理条件下稳定.

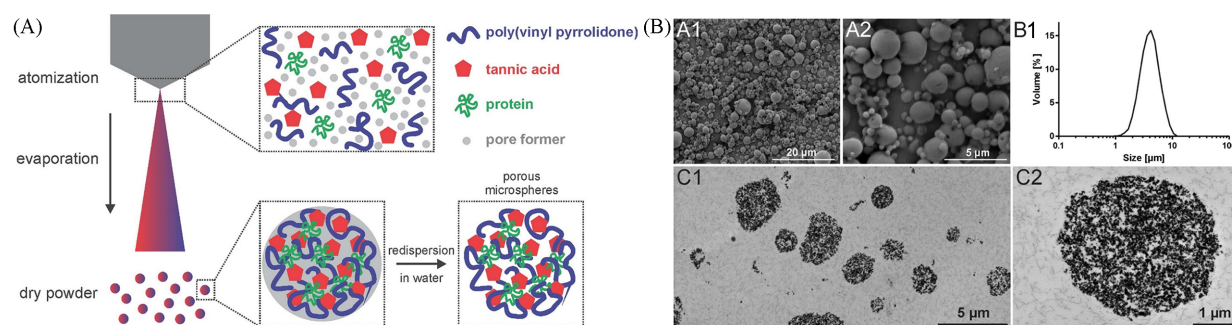


Fig. 6 The construction(A), SEM images(A1—A2), DLS result(B1) and TEM image(C1, C2)(B) of TA-PVP particles^[41]

Copyright 2014, John Wiley and Sons.

多酚还可以与生物大分子(如多糖、核酸和蛋白质)实现多个氢键相互作用, 组装成复合型纳米粒子. 单宁酸可与DNA或RNA的磷酸主链及多肽的羰基之间形成氢键^[42,43]. 对于一些无机材料, 如云母, 也能观测到多酚与它们之间形成氢键^[44]. 多酚中的酚羟基有时也充当氢键受体, 形成分子内氢键. Fan等^[45]发现, 在阳离子聚合物中引入多个邻苯二酚基团可以增强其对siRNA的结合能力[图7(A)], 从而大大提高其络合物的生物稳定性、细胞内在化和基因沉默效率. 此方法获得的siRNA

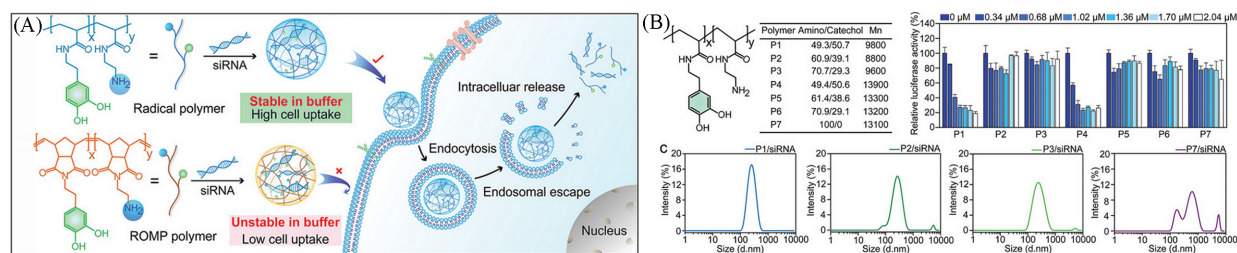


Fig. 7 Intracellular siRNA delivery procedure(A) and siRNA-mediated luciferase gene knockdown efficiency(B) of cationic polyphenolic polymerin HeLa-Luc cells^[45]

Copyright 2021, John Wiley and Sons.

递送系统粒径稳定且负载性能优异[图7(B)],同时聚儿茶酚骨架的灵活性也影响着整个siRNA的传递过程^[45].从以上研究可以看出,多酚易与生物大分子之间形成氢键,这一特性为基于多酚的纳米系统用于生物活性大分子递送提供了极大便利.

1.3 疏水相互作用

由于水分子之间的相互作用远强于水分子与非极性分子之间的相互作用,疏水的非极性分子倾向于在水溶液中聚集并减少与水分子的接触,形成疏水作用.疏水作用是自然界中蛋白质折叠的重要驱动力,是大多数蛋白质和多酚之间相互作用的主要模式^[46-48].Chung等^[49]发现,(-)-表没食子儿茶素-3-O-没食子酸酯(EGCG)与抗癌蛋白赫赛汀自组装形成的纳米复合物能够被Tween 20, Triton X-100和十二烷基硫酸钠等疏水竞争剂分解,而尿素(氢键竞争剂)和NaCl(离子键竞争剂)对其无影响(图8).结果表明,驱动此类复合物自组装和维持稳定的主导力是疏水作用力.同样,Caruso等^[50]也尝试将多种蛋白质与单宁酸组装形成的胶囊孵育在Tween 20和尿素等竞争剂溶液中.结果显示除Tween 20可以有效分解胶囊外,其它作用力的竞争剂孵育后仍可保持所有类别胶囊的完整和稳定.可见,此类胶囊主要通过疏水相互作用力维持在水溶液中的稳定.

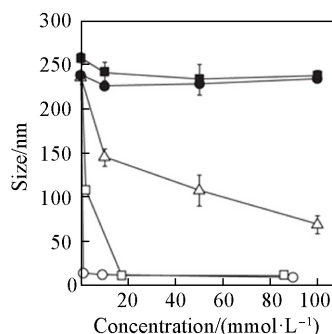


Fig. 8 Particle size variations of EGCG-protein nanoparticles affected by different noncovalent interactions competitors including Tween 20(open circles), Triton X-100(open squares), SDS(open triangles), urea(filled circles) and NaCl(filled squares)^[49]
Copyright 2014, Springer Nature.

多酚的疏水芳香结构与无机材料之间同样存在疏水相互作用.由于过渡金属硫化物(TMD)与多酚中芳香结构之间存在疏水相互作用,多酚可作为稳定剂将TMD剥离成高质量纳米片分散体^[51].在多酚辅助下,大块TMD可以轻松被剥离成单层或多层纳米片.据报道^[51],利用多酚剥离二硫化钼(MoS₂)后纳米片的产率和浓度分别高达60.5%和1.21 mg/mL.此方法是目前最有效且通用的TMD纳米片剥离法(图9).多酚的疏水芳香结构对此类无机纳米片的成功剥离至关重要.

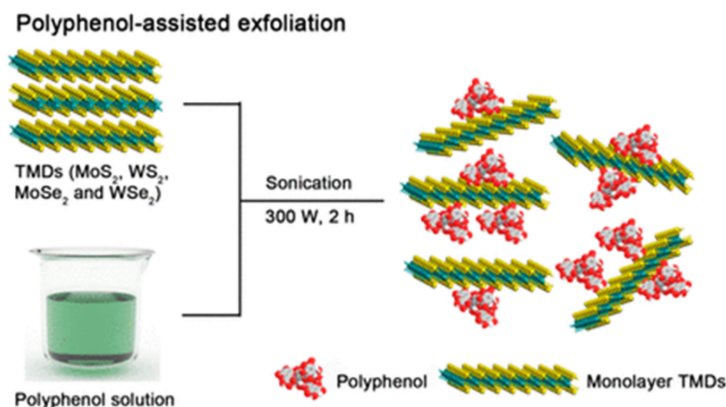


Fig. 9 The exfoliation of MoS₂ nanosheets by polyphenol(B)^[51]
Copyright 2018, American Chemical Society.

将多酚接枝在聚合物上也可发挥其疏水相互作用,用于构建超分子纳米系统,并且这些超分子系统往往被赋予更多功能^[16-19].本课题组尝试借助RAFT聚合法构建了侧链带有可反应的活性官能团的嵌段聚合物(图10),并将多酚接枝在该侧链,从而获得包含多酚的两亲性聚合物(PEG-Pho),再通过疏水作用包裹疏水性Bcl-2抑制剂^[52].在纳米粒子制备过程中,Mn²⁺离子的添加一方面通过金属-多酚配位进一步稳定了粒子结构,另一方面也可以在治疗过程中激活cGAS-STING途径以促进树突状细胞的成熟^[53].

除了单宁酸和EGCG等亲水性的多酚外,自然界中还存在大量的疏水性多酚,例如白藜芦醇、姜黄素和槲皮素等.低水溶性会极大限制其生物活性和药代动力^[54].借助两亲性载体能够显著改善疏水多酚的利用效率.Fang等^[55]利用牛血清白蛋白(BSA)的疏水端与槲皮素相互作用,自组装形成粒径约为10 nm的球形聚集体.BSA暴露的亲水端可确保球形颗粒的水溶液稳定性.在递送过程中,BSA的保护可避免槲皮素在生理环境中被氧化.

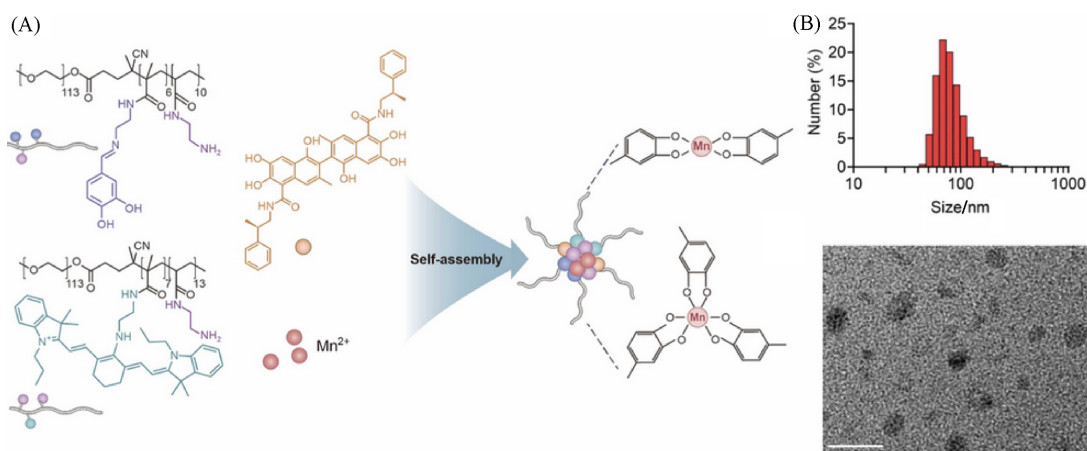


Fig. 10 Nanoparticle formation(A), size distribution and TEM image(B) of amphiphilic polyphenolic polymer(PEG-Pho) encapsulating hydrophobic drugs and coordinating with Mn²⁺^[52]

Copyright 2022, Elsevier.

1.4 静电作用

静电作用通常涉及带电荷分子之间的静电吸引力与排斥力,影响纳米粒子的自组装及组装后的稳定性能.一方面,基于静电吸引力可以诱导带相反电荷的分子或离子组装形成全新的结构;另一方面,对于带同种电荷的粒子,它们之间的静电斥力避免了粒子的相互接触与融合,确保合成粒子的液相稳定性.多酚因其酚羟基在较高pH值水溶液中会发生电离并显示负电性,能够引发静电相互作用.这种相互作用对聚电解质浓度和周围条件(包括pH值、离子强度和温度等)敏感,因此调节周围特性可以影响静电相互作用结果.

Xu等^[56]通过静电作用,使用层层组装方法成功构建了聚(磺基甜菜碱甲基丙烯酸酯)(PSBMA)/单宁酸(TA)薄膜.在PSBMA/TA层状体系中,TA的酚羟基基团($pK_a=8.5$)在pH=10条件下去质子化并带负电,因此可以与PSBMA带正电的季铵基团产生静电相互作用.相反,若将pH值降至3,酚羟基的质子化和TA的中性状态会破坏静电相互作用,导致层状薄膜结构的降解.此外,增加离子强度会干扰静电相互作用,进而分解多层膜结构[图11(A)].该工作以平面基底上薄膜形成与解体的动态变化突出了TA的多样静电特性,为组装功能和动态粒子系统提供宝贵信息.

多酚与生物大分子组装结合时存在静电相互作用.在TA与天然多糖的吸附过程中被检测到存在静电作用[图11(B)]^[57].在相当多的蛋白质-多酚复合物中,静电作用至关重要.Caruso等发现^[50],等电点对应的pH值较高的蛋白质[如lysozyme(LYZ)],其侧链会吸附质子而带正电,因而容易与TA的去质子化羟基发生静电相互作用,组装成LYZ-TA胶囊.与其它蛋白质多酚胶囊相比,LYZ-TA胶囊的主要形成作用力为静电相互作用,因而在100 mmol/L NaCl(静电作用竞争剂)溶液中分解效率最高[图11(C)]^[50].

多酚在无机纳米粒子形成过程中产生的静电作用能够显著影响颗粒结构.Gao等^[58]发现,在氢氧化铵与四原硅酸盐反应形成二氧化硅颗粒的过程中,TA的添加可以促进介孔二氧化硅的形成[图11(D)].这是由于在高碱性氢氧化铵溶液作用下,TA的酚羟基去质子化后进一步被氧化,与铵阳离子产生静电相互作用形成红色的氧化超分子结构;此类超分子可与硅酸盐反应,形成介孔二氧化硅.通过碱液调控TA去质子化水平可以制备不同孔径的介孔二氧化硅框架,优化其蛋白质负载功能.

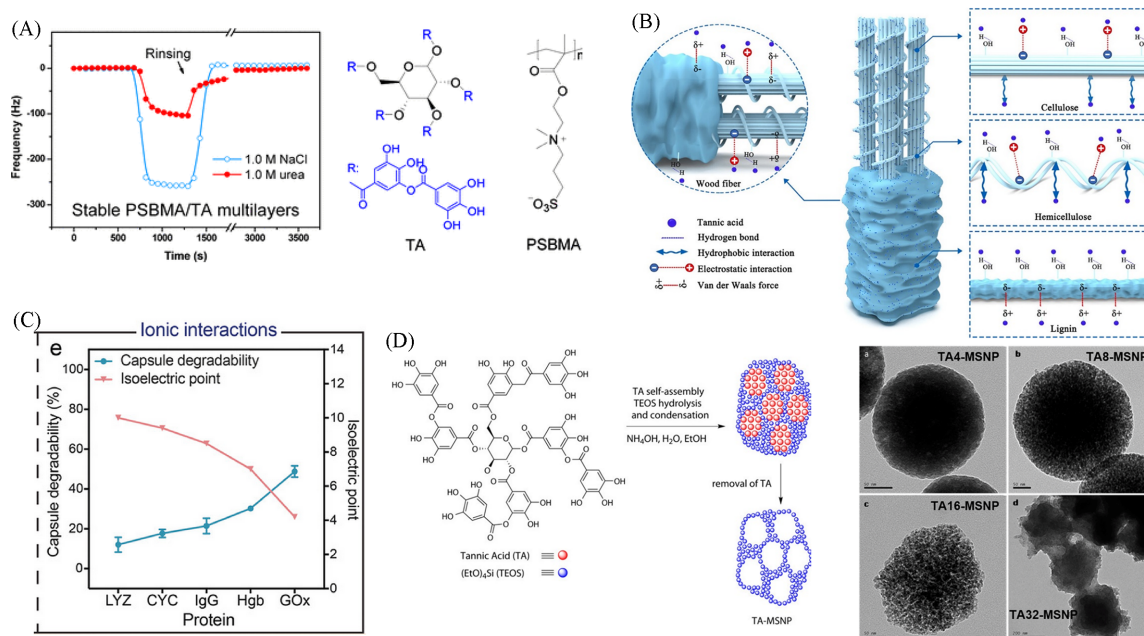


Fig. 11 Stability of PSBMA/TA multilayers(A)^[56], interaction between TA and wood fiber, cellulose, hemicellulose and lignin(B)^[57], degradability of protein-polyphenol capsule(C)^[50], construction and TEM image of TA-MSNPs(D)^[58]

(A) Copyright 2015, American Chemical Society; (B) Copyright 2024, American Chemical Society; (C) Copyright 2022, American Chemical Society; (D) Copyright 2014, American Chemical Society.

尽管多酚在水溶液中释放质子后呈负电性,这种负电性在与金属离子络合后可能发生改变.本课题组^[35]在先前的研究中发现,侧链带有儿茶酚基团的嵌段共聚物在与铂离子络合后形成的纳米粒子可以带正电.本课题组^[59]首先合成了侧链包含儿茶酚基团的聚合物大分子并确保侧链携带足够数量未反应的氨基.随后功能化的聚合物大分子可以通过疏水作用与配位作用负载疏水药物(TAK228, mTOR抑制剂)并与铂离子配位,自组装形成纳米粒子PTP.聚合物大分子上足够的氨基数量确保合成的PTP带正电,能够通过静电吸附成功负载带负电的PD-L1抗体[图12(A)].表面电势变化和粒径的

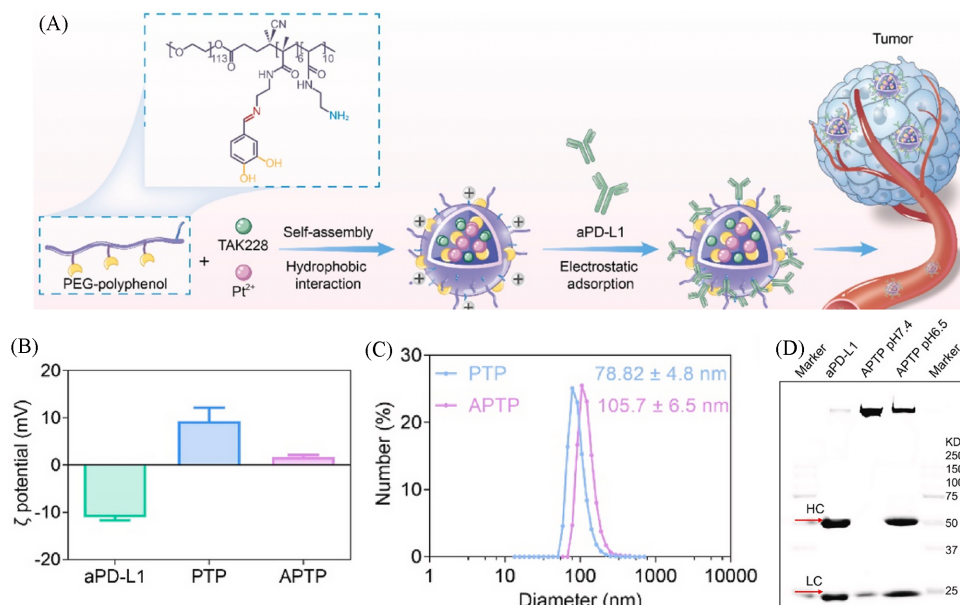


Fig. 12 Synthetic procedure(A), zeta potential(B), particle size distribution(C) and aPD-L1 loading evaluation(D) of antibody-loaded PTP(APTP)^[59]

Copyright 2023, Elsevier.

检测结果都证实了纳米粒子的成功制备与蛋白质的吸附[图 12(B)和(C)]^[59]. 不同 pH 值条件下的聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)测试也证实了蛋白质的成功吸附及在微酸性条件下的响应性释放[图 12(D)]. 本课题组提出利用多酚的配位能力以及功能化的多酚聚合物的方法成功改变了多酚在生理条件下的表面电势,使其可以与带负电的大分子形成静电相互作用,进一步拓展了多酚基材料可负载的药物类型.

1.5 π - π 相互作用

π - π 相互作用又称 π - π 堆积,通常指发生在芳香环或其它具有芳香性结构之间的相互作用.多酚结构中含有大量的羟基与芳香环,可以与缺电子的芳香化合物产生 π - π 相互作用^[14].与多酚有关的 π - π 相互作用大多集中在芳香族化合物的 π - π 堆积上^[60].这种堆积具有受限的空间结构,通常比烷基链之间形成的范德华相互作用更强,并为组装稳定的超分子结构提供有效且可预测的驱动力. π - π 相互作用并不仅限于芳香环类结构,乙烯、乙炔和其它简单的 π 体系以及阳离子也表现出与某些多酚体系的 π - π 相互作用.

芳香族聚合物[例如聚苯乙烯(PS)]会与多酚的芳香环相互作用.分子动力学模拟结果显示,TA 的儿茶酚和没食子酚基团可以与芳香苯乙烯环产生强 π - π 相互作用,迫使 TA 牢固地镶嵌到 PS 表面^[14],无法与溶液内其它物质进一步产生二次相互作用[图 13(A)].不同的是,TA 与 Fe^{III} 配位形成 $\text{TA}_3/\text{Fe}^{\text{III}}$ 复合物后再次与 PS 接触,此时两者间的作用力明显减弱. $\text{TA}_3/\text{Fe}^{\text{III}}$ 复合物“锁定”到 PS 表面的同时,仍然在水溶液中保持伸展构象[图 13(B)].这种伸展结构为 TA 继续与溶液中的其它组分发生二次相互作用提供了可能.值得一提的是,这种二次相互作用可被用来形成复杂的颗粒分层组装体,从而在药物缓释和细菌的磁引导领域发挥显著功效.

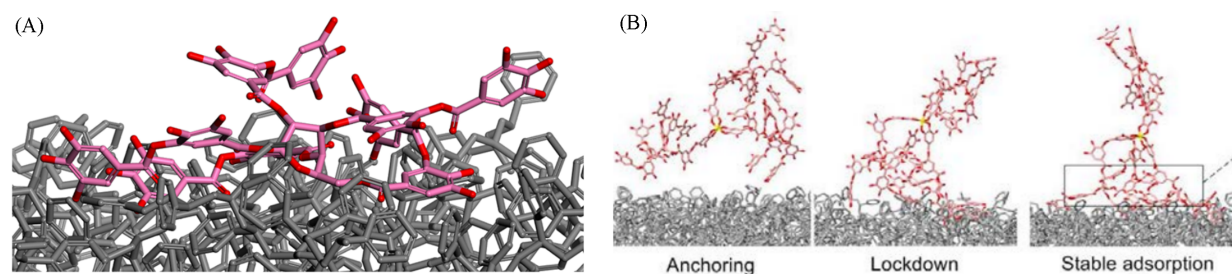


Fig. 13 Typical equilibrium adsorption configuration(A) and representative snapshots obtained from molecular dynamics simulations showing the anchoring, locking, and stabilizing adsorption steps(B) between gallic groups of $\text{TA}_3/\text{Fe}^{\text{III}}$ and the PS surface^[14]

Copyright 2016, Springer Nature.

碳材料[例如碳纳米管(CNT)和石墨烯]是一种最常见的可以通过 π - π 相互作用与多酚结合的材料^[61].利用 CNT 吸附 3 种芳香族化合物(即水杨酸、邻苯二甲酸和儿茶酚)的实验结果证实,多酚和碳纳米管之间的相互作用主要源自 π - π 堆积,而非疏水或静电相互作用^[62].此外,使用具有更多羟基的芳环能够进一步改善酚类化合物在 CNT 上的吸附,表明给电子取代基增强了 π - π 电子供体-受体之间的相互作用.虽然并非严格意义上的颗粒组装,此类 π - π 相互作用使得 TA 可用作封端剂来修饰氧化石墨烯表面并介导其组装成多孔氧化石墨烯水凝胶系统,吸附水中的有机染料和油类^[63].

π - π 相互作用能够强化多酚基超分子载体的药物负载能力.利用修饰了聚乙二醇的多酚类分子 PEG-EGCG 负载抗癌药物阿霉素(DOX)时,DOX 和 EGCG 的芳环间强 π - π 相互作用显著增加了 DOX 在载药胶束纳米复合物(MNC)上的负载率[图 14(A)]^[64].调整 PEG-EGCG 与 DOX 的质量比为 2,DOX 负载效率可高达 88%.缓释测试结果证实,DOX 与 MNC 的强 π - π 作用使合成的 DOX-MNC 能够提供 14 d 的药物缓释效果[图 14(B)].与游离 DOX 相比,DOX-MNC 的血液循环时间延长了 16 倍,并且在 24 h 内表现出 20 倍的肿瘤组织选择性积累[图 14(C)和(D)].该策略提供了一种有用且相对简单的方法来利用 π - π 相互作用制备稳定且可持续释放药物的功能性超分子材料.

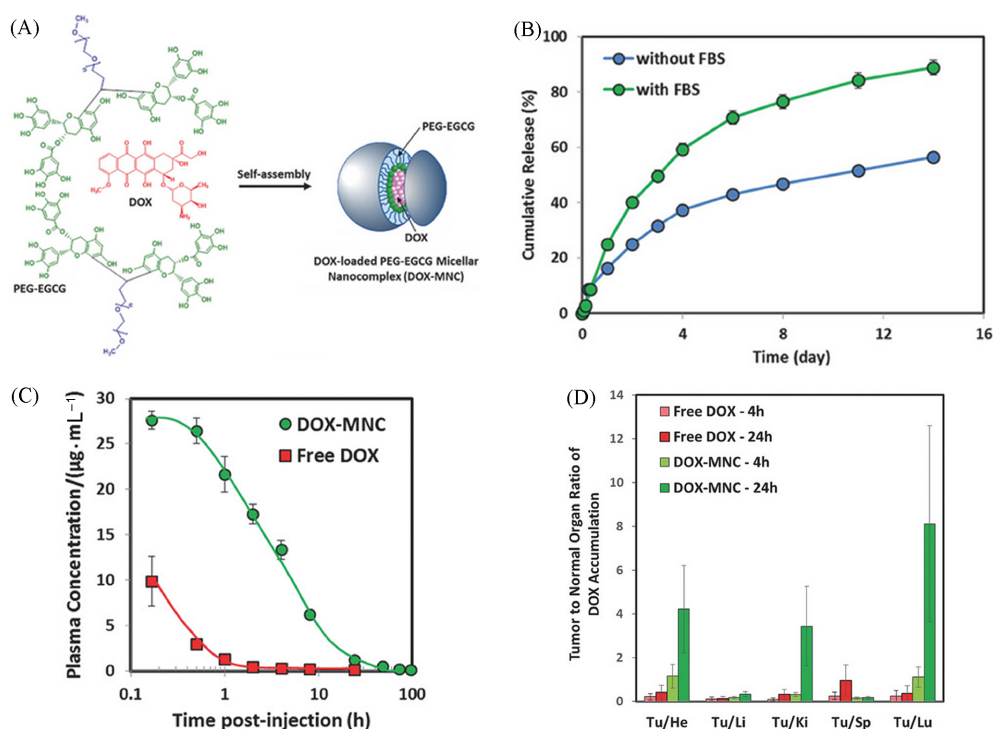


Fig. 14 Assembly between PEG-EGCG and DOX based on π - π interaction to form DOX-MNC(A) and the corresponding DOX release in FBS(B), pharmacokinetic curve(C) as well as tumor accumulation(D)^[64]

Copyright 2018, John Wiley and Sons.

需要强调的是, 实际情况中的多酚基超分子纳米粒子涉及到的相互作用力类型通常十分复杂. 本课题组^[18]将对 ROS 敏感的交联剂与侧链带有儿茶酚基团的聚合物交联从而制备出一种对酸性和 ROS 敏感的双响应纳米凝胶, 随后在自组装过程中进一步负载氧化锌(ZnO)纳米粒子与 DOX [图 15(A)]. 在上述纳米材料自组装过程中, 疏水作用与配位作用是最主要的驱动力. Zn 与儿茶酚的配位使得 ZnO 被轻松负载到纳米粒子内部, 而儿茶酚基团也可与 DOX 产生 π - π 堆积, 提升 DOX 负载率. DLS 与 TEM 结果证实了纳米粒子的成功制备, 元素分析与紫外-可见光谱确认了 Zn 元素与 DOX 的成功负载 [图 15(B)~(D)]. 同时, 合成的纳米体系能在酸性或超声的条件下实现降解 [图 15(E)], 成功加速负载的金属离子与 DOX 的释放

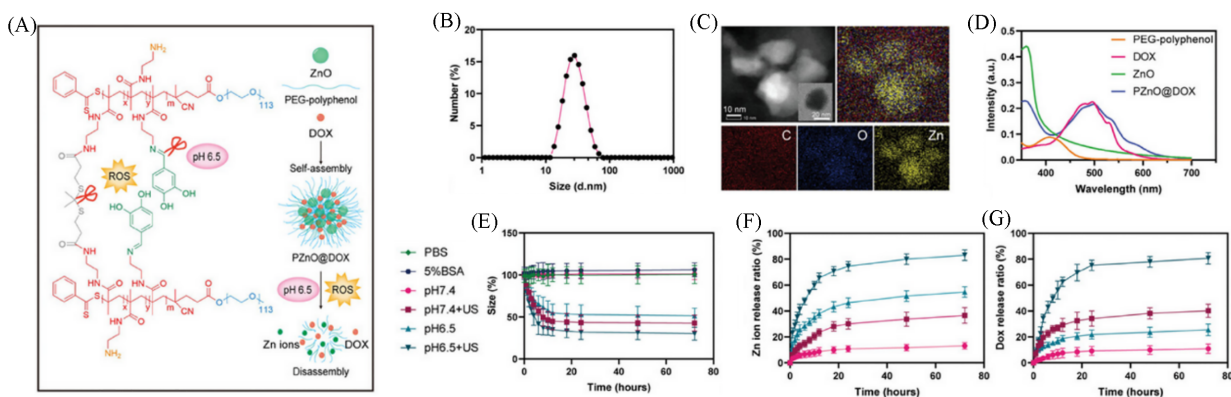


Fig. 15 Preparation(A), size(B), morphology(C), DOX loading(D) and drug release(E—G) of acid and ROS dual-responsive nanogel under different conditions including PBS(green rhombus), 5% BSA (hexagons), pH 7.4 (pink circles), pH 7.4+US (purple squares), pH 6.5 (triangles) and pH 6.5+US (inverted triangle)^[18]

Copyright 2024, John Wiley and Sons.

[图 15(F)和(G)].

可以看出, 尽管基于多酚的超分子纳米药物递送系统涉及到的相互作用种类繁多且复杂, 但每种相互作用的主要功能不尽相同. 合理运用不同相互作用能够灵活实现的不同功能组装, 拓宽该超分子系统的应用范围.

2 多酚超分子药物递送系统的应用

多酚超分子药物递送系统环保且简单的制备方法、优异的生物相容性、性质可控且易多功能化等特点赋予其在生物医药领域明显的应用优势. 因此, 很多递送系统将多酚整合进入纳米粒子的组分中, 这些纳米粒子通常通过自组装成型: 原本无序的系统在没有外界干预的情况下, 系统内的各组分自发地相互作用, 最后形成有序的结构. 在这一过程中, 不同的功能构建块被整合到一个统一的平台^[65]. 对于多酚体系, 通过选择特定的功能构建块就能够实现基于多酚的超分子药物递送平台的精准设计. 最初, 基于多酚的超级递送系统主要应用在肿瘤治疗上^[11-14]. 受多酚可与生物大分子形成非共价相互作用的启发, Shin 等^[29]尝试用单宁酸修饰用于治疗心肌梗塞的多肽 SP. 研究表明, 单宁酸修饰的 SP 明显提升了血液半衰期和对心梗的治疗效果, 延伸了多酚递送系统的应用范围. 多酚本身是具有生物活性的物质, 具有抗菌、抗炎和抗氧化等功能, 因而一些基于多酚治疗性的递送系统无需装载任何药物即可实现治疗目的^[66-68]. 本文将修饰与递送的药物(包括小分子药物、蛋白质、DNA 或 RNA, 见表 1)进行了分类^[17, 18, 25, 29, 38, 68-75], 分别概述目前基于多酚的药物递送系统在生物医药领域的应用情况和研究进展. 值得注意的是, 绝大多数基于多酚的纳米药物递送系统不仅涉及到多种相互作用力, 而且实际应用中负载的药物通常也不止一种, 多酚本身也常参与后续治疗.

Table 1 A review of the types of drugs loaded in polyphenol-based supramolecular nanodrug delivery systems, the types of interaction forces involved, and their biomedical applications

Types of polyphenols	Loaded substance	Supramolecular interaction	Application	Ref.
Catechol	DOX, Zn ²⁺	Hydrophobic interactions, Coordination interactions	Tumor treatment	[18]
EGCG, Catechol	W ⁶⁺	Hydrophobic interactions, Coordination interactions	Tumor treatment	[69]
Gallic acid, Catechol	Hf ⁴⁺ , Hemoglobin	Hydrophobic interactions, Coordination interactions	Tumor treatment	[70]
Rosmarinic acid	Dexamethasone	Hydrophobic interactions	Colitis	[25]
Quercetin	None	Hydrophobic interactions, Hydrogen Bond	Colitis	[64]
TA	Green fluorescent protein	Hydrophobic interactions	Heart disease	[29]
Salvianolic acid B, Catechol	Ca ²⁺	Hydrophobic interactions, Coordination interactions	Renal fibrosis	[71]
EGCG	Fe ³⁺ , DOX	Hydrophobic interactions, Coordination interactions, π - π interactions	Tumor treatment	[72]
Polydopamine	Zn ²⁺ , DOX	Coordination interactions	Tumor treatment	[73]
TA	BSA	Hydrophobic interactions, Hydrogen Bond	Colitis	[74]
Catechol	5-Aza, W ⁶⁺	Hydrophobic interactions, Coordination interactions	Tumor treatment	[17]
TA	DOX	Hydrophobic interactions, Hydrogen Bond	Tumor treatment	[38]
EGCG	DOX, Fe ³⁺	Hydrophobic interactions, Coordination interactions, π - π interactions	Tumor treatment	[75]
Procyanidin	Fe ³⁺	Hydrophobic interactions, Coordination interactions, Hydrogen Bond	Colitis	[68]

2.1 多酚纳米粒子用于递送小分子药物

基于多酚的药物递送系统在自组装过程中往往涉及到疏水作用力, 借助该作用力负载疏水性小分子药物因此变得可行. 多酚自身结构中含有亲水性酚羟基和疏水性芳香基团. 尽管这样的结构无法在水溶液中实现自组装, 额外的功能化便可以改变这一情况^[76]. 另外, 一些富含苯环的疏水性药物(如 DOX)也会与多酚之间产生 π - π 相互作用, 提升自身的负载率与负载稳定性.

多酚修饰可以实现单一的多酚组分包载疏水药物. 其中一种思路便是将多酚中的部分酚羟基进行烷基化修饰, 提升多酚疏水性. 改善的疏水作用促使多酚在水溶液中自组装形成纳米粒子, 同时将疏

水药物负载于核心区域[图 16(A)]^[77]. 这种方法仅使用一种多酚组分就可以实现超分子纳米药物递送系统的效果,且优化烷基化程度(酚羟基烷基化取代度: 1~25)能够将制备的纳米粒子粒径维持在 100~200 nm 左右,同时保持较好的均一度[图 16(B)和(C)].

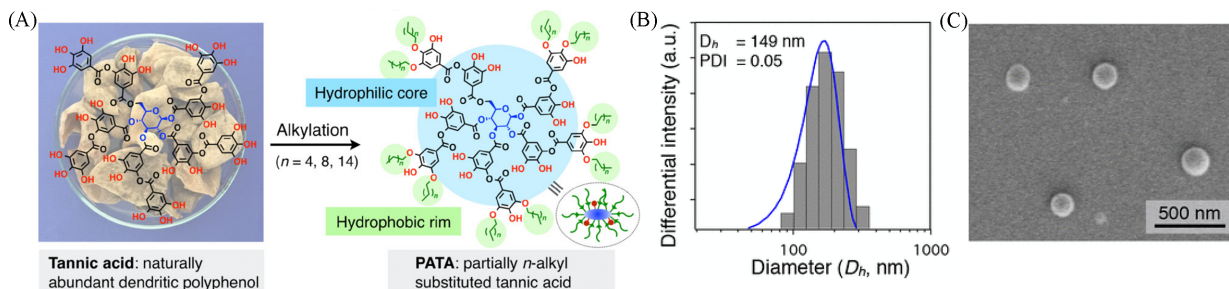


Fig. 16 Schematic diagram(A), DLS data(B) and TEM image(C) of the nanoparticles prepared by alkylation of tannic acid^[77]

Copyright 2018, American Chemical Society.

另一种思路是将多酚基团修饰到两亲性聚合物上. 本课题组在两亲性聚合物侧链修饰了儿茶酚基团,使两类不同性质的疏水性小分子药物被高效包载于两亲性纳米粒子的疏水核内的同时负载金属离子[图 17(A)和(B)]^[17]. 在该纳米系统中,儿茶酚基团通过酸敏感键被接枝在聚合物侧链,在肿瘤微环境的弱酸性条件下,多酚基团的水解会导致纳米粒子的降解与负载药物的释放,通过药物释放曲线的测定证实了该种纳米系统酸响应释放的特点[图 17(C)和(D)]. 多酚的 pH 敏感性可以释放药物递送系统携带的疏水性小分子药物.

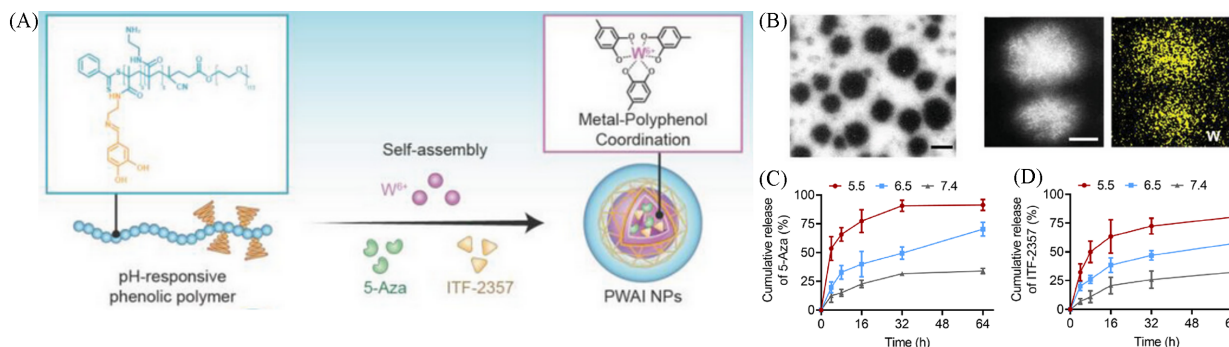


Fig. 17 The self-assembling(A), TEM image(B) and drug release under different conditions(C, D) of polyphenol-containing amphiphilic polymer nanoparticles^[17]

(B) Scale bar: 100 nm; (C, D) red line: pH=5. 5; blue line: pH=6. 5; grey line: pH=7. 4.

Copyright 2024, John Wiley and Sons.

当然,未修饰的天然多酚同样可以与小分子药物相互作用形成纳米粒子. Nagesh 等^[78]首先通过溶剂蒸发法形成多西紫杉醇-单宁酸交联网络,交联网络接触水溶液后,多西紫杉醇可与单宁酸形成瞬时氢键,促进自组装纳米颗粒生成,粒径稳定在 85~125 nm 范围内. 甘草酸和单宁酸这两类天然多酚协同递送黄连素小分子药物时形成的纳米颗粒均一稳定(约 77 nm)^[79],显著提升了黄连素的作用效率.

2.2 多酚纳米粒子用于递送蛋白质

由于多酚与蛋白质之间存在多种不同的超分子相互作用,包含多酚的纳米药物系统一般都具备吸附蛋白质的功能. 但相当多的研究指出,蛋白质与多酚的复合物疏水性显著增强,容易引发粒子聚集现象,导致颗粒粒径过大,影响生物体内的药物递送效率^[47,48,80]. 因而在诸多利用多酚负载蛋白质的递送系统中,改善最终复合物的水溶性与粒径几乎成为共识.

一种相对简单的方法是为多酚修饰亲水性链段(例如聚乙二醇),构建基于多酚的两亲性聚合物载体. Chung 等^[49]通过为 EGCG 修饰亲水性 PEG 链段,成功制备了粒径小于 100 nm 的多酚-蛋白纳米粒子[图 18(A)]. 探究蛋白质与多酚的比例对粒径的影响后发现,随着多酚所占比例的增加,纳米粒子的

粒径逐渐增大[图 18(B)]. 通过破坏纳米粒子内部的相互作用力并观察粒径变化, 确定了此类纳米粒子自组装过程的主要驱动力为疏水相互作用[图 18(C)]. 该项研究还发现, 在纳米粒子负载过程中, 蛋白质的活性显著下降; 但纳米粒子降解后, 蛋白质的活性可以恢复, 证实了纳米粒子的负载并没有改变这些蛋白质的生物活性[图 18(D)].

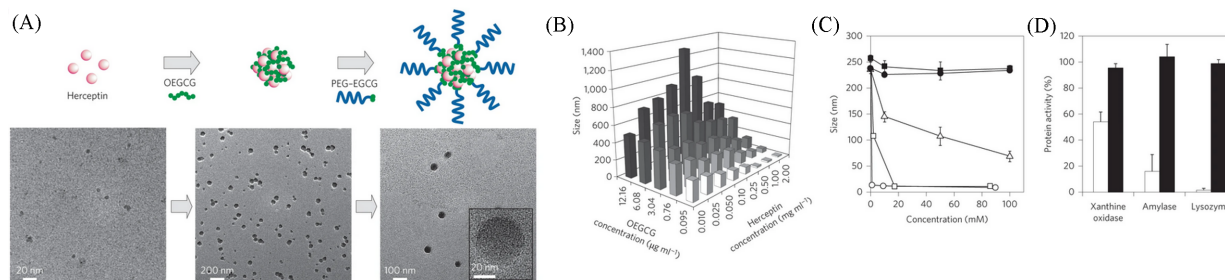


Fig. 18 The formation(A), size affected by the concentrations of EGCG and Herceptin(B), dissociation after co-incubating with Tween 20(open circles), Triton X-100(open squares), SDS(open triangles), urea(filled circles), or NaCl(filled squares)(C) and protein activity inhibition(open bars) and full restoration(solid bars)[$m(\text{protein})/m(\text{EGCG})=1:1$](D) of protein(*i. e.* herceptin)-containing EGCG nanoparticles^[49]

Copyright 2014, Springer Nature.

Caruso 等^[50]借鉴类似的方案, 利用多酚与蛋白质的相互作用构建了一系列包含金属与蛋白质的纳米粒子(b-MPN NP)[图 19(A)]. 动态光散射与 TEM 结果显示制备的球状粒子粒径为 100 nm 左右[图 19(B)和(C)]. 紫外-可见光谱证实了纳米粒子内部的配位现象[图 19(D)]. PEG 作为亲水部分, 为纳米粒子提供了良好的亲水性, 其分子量的不断增加会造成纳米粒子粒径的进一步缩小与电势的上升[图 19(E)]. 利用多种化学物质破坏纳米粒子内部的相互作用力后发现, 此类纳米粒子自组装的主要作用力为疏水与配位相互作用[图 19(F)].

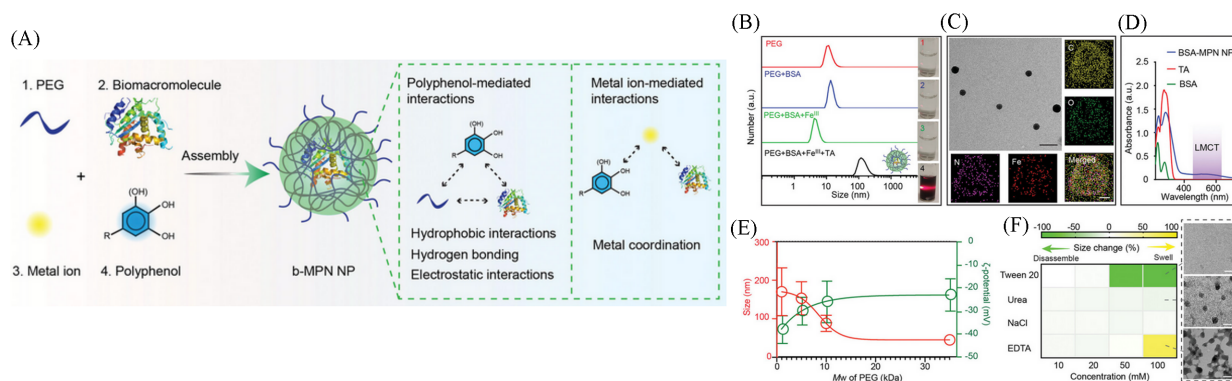


Fig. 19 The synthesis(A), size variation(B), morphology(C), characteristic UV-Vis spectra(D) of protein-containing metal-polyphenol-protein nanoparticles(b-MPN) and their size and zeta potential change when using PEG with different molecular weights(E) and after different solvent incubations(F)^[50]

Copyright 2022, John Wiley and Sons.

本课题组^[70]曾将光敏剂 Ce6 和儿茶酚基团修饰在八臂 PEG 的端基上, 合成了同时包含 X 射线增敏剂与多酚基团的聚合物(Ce6-PEG-多酚)[图 20(A)]. Ce6-PEG-多酚在与铪(Hf)离子配位自组装过程中能够封装血红蛋白(Hb)用于负载氧气, 为 X 射线增敏剂产生活性氧提供丰富的氧气来源. 形成的球形纳米粒子(Hb@Hf-Ce6)粒径约为 38 nm[图 20(B)]. 元素分析和紫外-可见光谱证实了 Ce6 与 Hf 的成功负载[图 20(C)]. 测定溶解氧的含量可以判断血红蛋白的负载[图 20(D)]. 经 X 光照射后, 包含有纳米粒子的溶液显示出优异的单线态氧生产能力[图 20(E)]. 负载有氧气的血红蛋白与 X 射线增敏剂的结

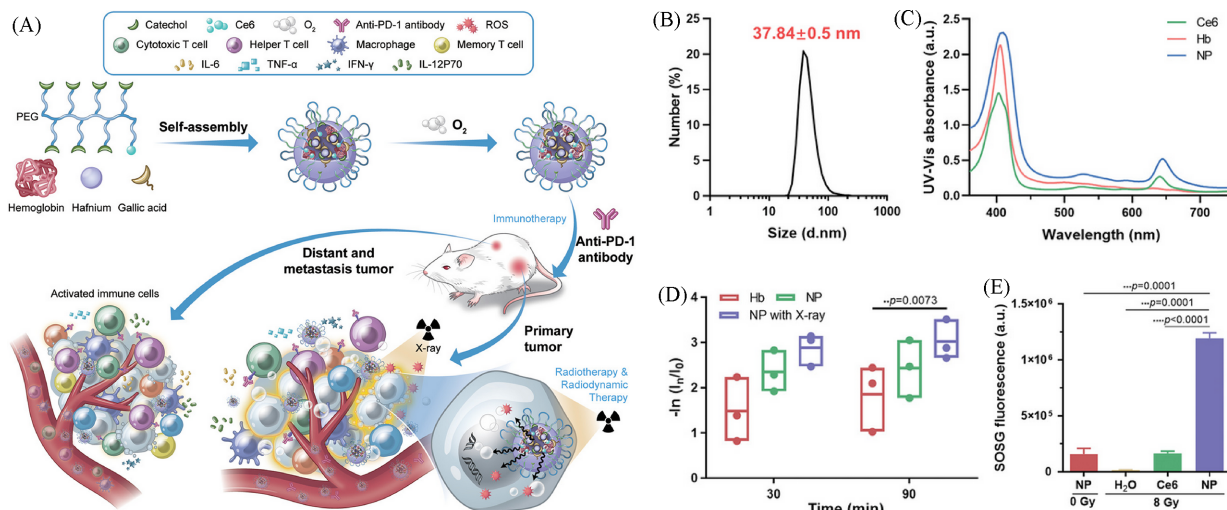


Fig. 20 Schematic diagram of the preparation and anti-tumor effect(A), particle size distribution(B), UV-Vis spectra showing the successful Ce6 loading(C), oxygen carrying capacity(D) and ROS production(E) of hemoglobin-loaded polyphenol nanoparticles(Hb@Hf-Ce6)^[70]

Copyright 2021, John Wiley and Sons.

合能有效促进活性氧的生成,改善肿瘤放疗效果。由此可见,通过多种方法将具有不同功能的蛋白质整合进入纳米粒子,并与纳米粒子内其它组分协同作用,能够为肿瘤联合疗法提供新思路。

探究上述方案的共同点后发现,依靠PEG可以解决多酚-蛋白复合物疏水性过强的问题,这与多酚和蛋白质之间的结合机制有着很强的关联。对于多酚与蛋白质结合的具体机制,尽管相当多的研究强调疏水作用的关键性,但仍缺少分子层面上系统性的研究与解释。

2.3 多酚纳米粒子用于递送DNA/RNA

核酸是一种生物大分子,由许多核苷酸单体聚合而成,在生命系统中起着遗传信息载体的作用。核苷酸是核酸的基本单位,由含氮碱基、五碳糖和磷酸基团组成,磷酸与五碳糖缩合形成核酸的聚合物骨架,构建出含有致密孤对电子氧的磷酸骨架。值得注意的是,多酚(如TA、EGCG)的基本结构中包含丰富的没食子酰基和儿茶酚基团。两者携带的致密酚羟基是优良的给电子基团,可以通过分子间氢键与含有致密孤对电子氧的磷酸酯骨架络合。此外,核酸分子中含有大量碱基,其水溶性并不理想,可与多酚中丰富的苯环之间形成疏水作用,从而进一步增强多酚与核酸之间的相互作用。Zheng等^[81]利用电化学技术研究了EGCG与DNA之间的相互作用,发现EGCG可以插入DNA链并形成电化学非活性复合物。Fujiki等^[82]借助表面等离子共振分析(Biacore)和冷喷雾电离质谱分析发现,单链18聚体的DNA或RNA可以与1~3个EGCG分子结合,表明EGCG与DNA/RNA寡聚物中存在多个结合位点。Galindo-Murillo等^[83]使用增强的采样技术和分子动力学模拟,观察到EGCG的苯并吡喃环和三羟基苯环均可与DNA主链中的氧原子形成氢键。综上所述,多酚与核酸之间的相互作用是通过分子间氢键和疏水相互作用协同介导的,这是构建多酚辅助DNA/RNA递送系统的基本机制。

Cheng等^[84]用天然或人工合成的低分子量聚合物、EGCG和siRNA直接组装形成了EGCG/siRNA复合物纳米粒子(GNPs)[图21(A)]。首先,使siRNA与EGCG预复合形成带负电的核,然后涂覆低分子量阳离子聚合物形成核壳结构纳米粒子。整个组装过程涉及静电作用、氢键和疏水作用。这种超分子组装策略有利于低分子量聚合物将siRNA“浓缩”成均匀的纳米颗粒。生成的纳米粒子在体外和体内成功实现了高RNAi效率和最小的毒性[图21(B)]。

Cheng等^[85]将多酚组分接枝到聚合物的侧链上,用于针对性研究苯环、单苯酚、邻二苯酚及邻三苯酚对luciferase siRNA递送效率的影响[图22(A)]。相比之下,未修饰的聚赖氨酸(PLL)组没有明显的luciferase信号降低,证实siRNA无法被有效递送;修饰苯环、苯酚或没食子酰基的P0、P1和P3聚合物(P0,修饰苯环;P1,修饰苯酚;P3,修饰没食子酰基)的siRNA转染效率有所上调[图22(B)];修饰儿

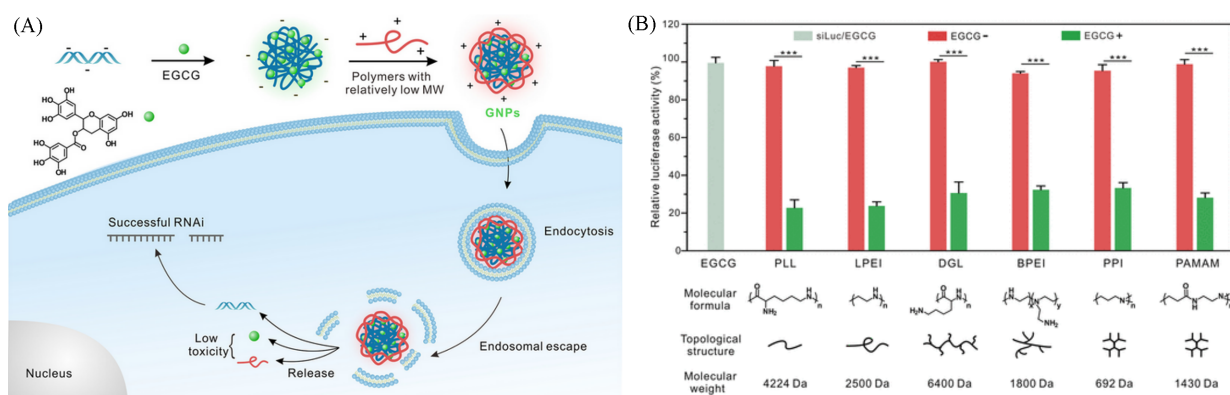


Fig. 21 Schematic illustration of the self-assembly and gene silencing mechanism of siRNA-loaded GNP nanoparticles(A) and the RNAi efficiency of GNPs(green bars) on HeLa-Luc cells for 24 h(B)^[84]

Copyright 2018, American Chemical Society.

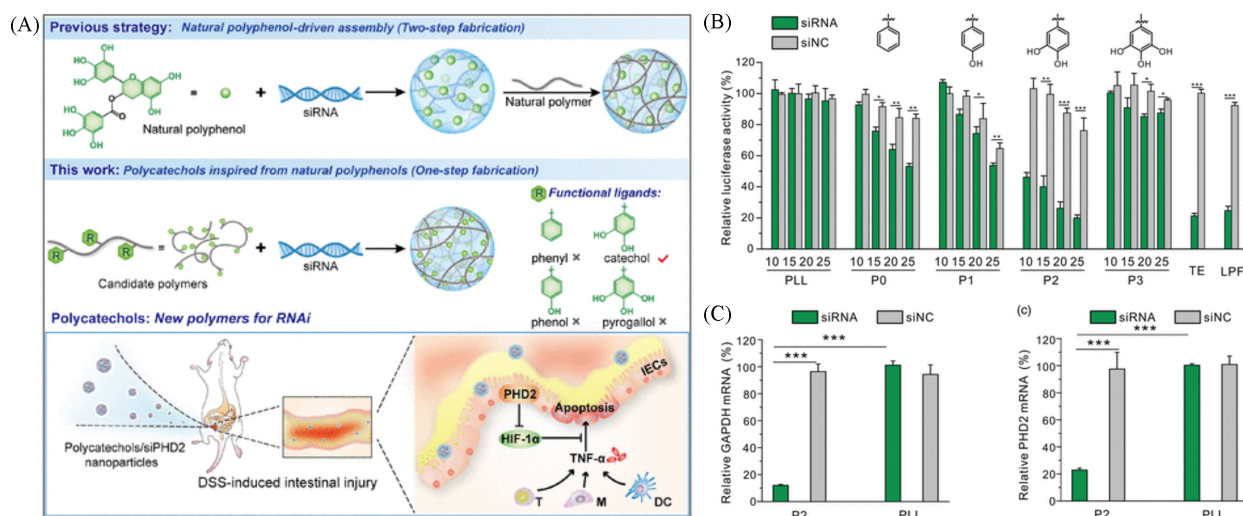


Fig. 22 Construction(A), luciferase activity(B), GAPDH(left) and PHD2(right) silencing efficiencies in HeLa cells(C) of siRNA loading polycatechol nanoparticles^[85]

Copyright 2020, Chinese Chemical Society.

茶酚基团后的P2呈现出高达80%的基因沉默率[图22(B)和(C)],说明邻苯二酚基团用于递送siRNA效果最佳.

与蛋白质相比,多酚与DNA和RNA的相互作用机制更加清楚,各项研究对其具体机制的解析也更加深入,应用也更加广泛.

2.4 递送多酚的纳米系统

由于多酚本身就具有生物活性,因而一些治疗方案中也单独使用多酚用作治疗药物.譬如多酚的还原性常被用于清除体内过多的ROS,缓解机体炎症.然而生理条件下的还原特性也导致多酚到达病变区域前容易被氧化,形成结构复杂的聚多酚,失去原有生物活性.借助递送系统避免多酚递送过程中的氧化,能够更充分地发挥多酚在炎症区域的抗氧化抗炎功效.

一种相对简单的策略是通过疏水作用将多酚封装在两亲性纳米粒子的疏水核内部,减少多酚暴露在水溶液中的几率,避免发生氧化. Bae等^[86]利用亲核加成反应将EGCG接枝在硫醇化的聚丙烯酸(PAA)支链上.支链端明显增强的疏水性促使PAA-EGCG在水溶液中发生自组装,EGCG分子因此被封装于两亲性纳米粒子的疏水核内[图23(A)],DLS及TEM结果证实了纳米粒子的成功制备[图23(B)~(D)].为了验证PAA-EGCG纳米粒子对细胞内ROS水平的影响,将黄嘌呤氧化酶(XO)和黄

嘌呤(Xanthine)引入人真皮成纤维细胞以刺激 ROS 产生. 补充 PAA-EGCG 纳米粒子后 ROS 水平迅速下调, 说明 PAA-EGCG 具有较好的抗氧化功效[图 23(E)和(F)]. 在脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞炎症模型中, PAA-EGCG 纳米粒子同样高效地降低了细胞中的一氧化氮水平, 巨噬细胞促炎状态受到了抑制, 证实了 PAA-EGCG 纳米粒子的抗炎潜能[图 23(G)].

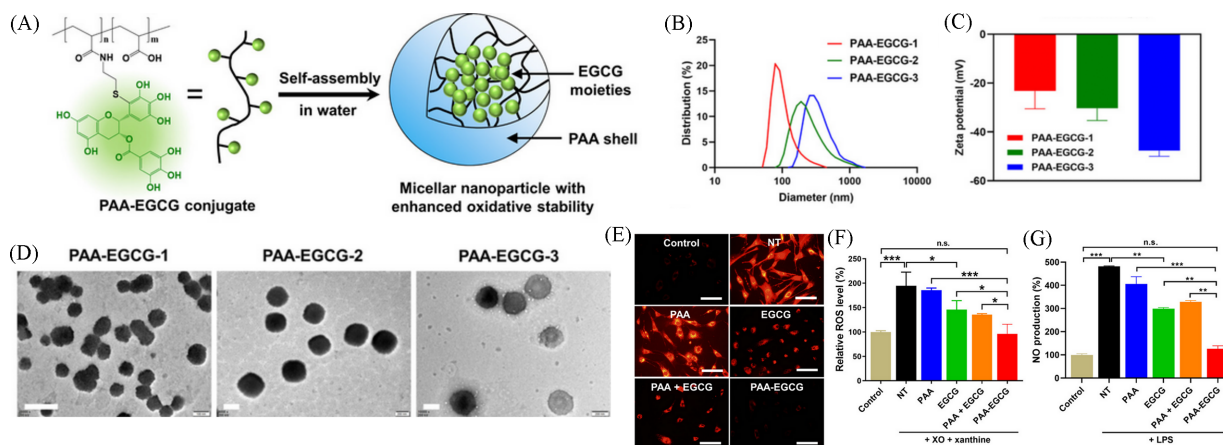


Fig. 23 Structure(A), size distribution(B), zeta potential(C), TEM images(D), ROS Brite staining images(E), relative ROS levels(F) and NO production(G) of PAA - EGCG nanoparticles with different grafting rates^[86]

Molar ratio of EGCG to the carboxylic acid group of PAA-EGCG: 1. 6(PAA-EGCG-1); 1. 0(PAA-EGCG-2); 0. 6(PAA-EGCG-3).

Copyright 2022, American Chemical Society.

Shen 等^[66]利用疏水封装保护槲皮素(Que), 实现治疗结肠炎的目的. 他们利用硼酸酯键将槲皮素修饰到具有较好生物相容性的乙二醇壳聚糖(GC)侧链上. 改装后的槲皮素端疏水性增强, 促使水溶液中的 GC-B-Que 自组装成纳米粒子, 封装 Que 于粒子内部[图 24(A)和(B)]. 机理上, GC-B-Que 纳米粒子到达病变区域后, 对炎症部位高 ROS 与酸性刺激双敏感的硼酸酯键能够迅速断裂, 释放出槲皮素发挥抗炎治疗效果[图 24(C)]. 将合成的 GC-B-Que 纳米粒子应用于 DSS 诱导的雄性 C57BL/6 小鼠结肠炎

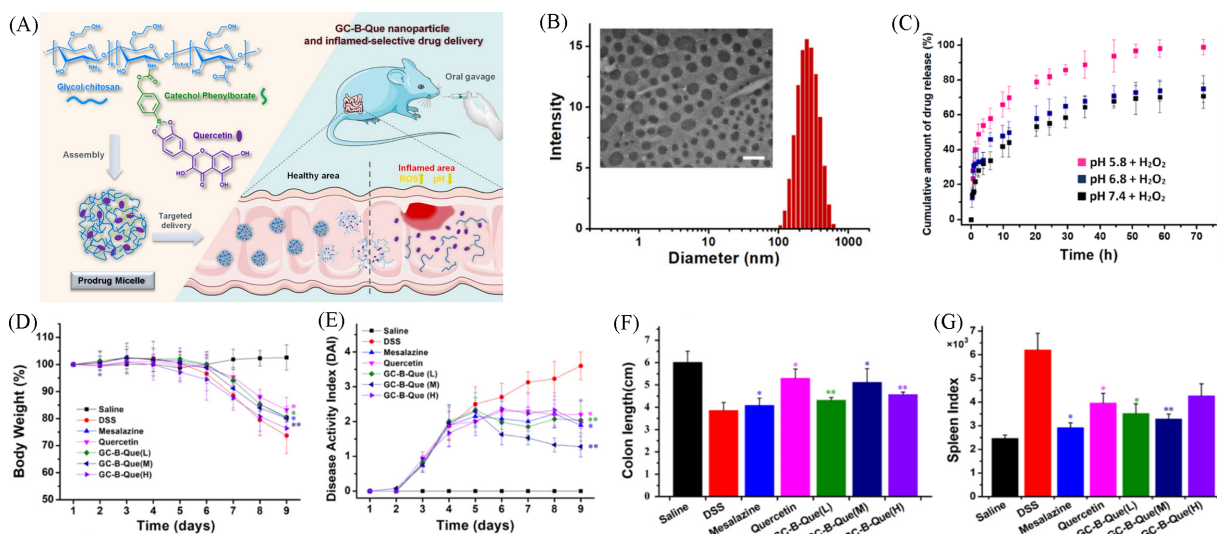


Fig. 24 Schematic of the synthesis(A), size distribution and TEM image(B), Que release under different conditions(C) of anti-inflammatory GC-B-Que particles and their treatment effects on mouse body weight(D), disease activity index(E), colon length(F), and spleen index(G) in DSS-induced mouse colitis model^[66]

Copyright 2021, American Chemical Society.

模型中,小鼠的体重减轻得到了缓解,结肠长度恢复,疾病指数与脾脏指数与未治疗组相比得到极大缓解[图 24(D)~(G)].由此说明疏水封包槲皮素,再利用病变区域特性响应性释放槲皮素的分级方案能够充分发挥多酚的抗炎特性.

3 总结与展望

由于含有丰富的酚羟基,多酚在具有抗菌、抗炎、抗氧化功能的同时,也极易与其它物质产生非共价相互作用,发挥超分子纳米药物递送系统的功效.本文重点关注多酚构建递送系统涉及到的各类非共价作用力,以及这些作用力如何影响递送系统可负载的目标药物(例如疏水性药物、蛋白质、DNA等),帮助读者理解这类超分子递送系统的设计原则,为后续此类材料的研究发展提供参考.

本文对基于多酚的纳米药物递送系统涉及的超分子相互作用进行了分类概述,但由于基于多酚的药物递送系统十分复杂,一个系统不太可能只包含单一类型的相互作用.然而目前仍缺乏合适的研究手段将所有相互作用力全面解析.简单的TEM和DLS等仅展现纳米粒子的形貌和尺寸信息,并不能帮助人们理解粒子内部的相互作用力.计算化学可以通过量子化学分析计算结合能、利用分子动力学模拟来分析粒子自组装的过程,从分子层面解析不同作用力相互影响结果.一些用于分析吸附和结合过程所需亲和力的技术也适用于自组装机理分析.常见的等温滴定量热法(ITC)和石英晶体微量天平(QCM)可以帮助分析多酚与其它物质之间的亲和力等参数,为自组装过程提供热力学与动力学上的解释.

尽管在基于多酚的纳米药物递送系统中,金属离子、疏水性药物、蛋白质、DNA和RNA都能通过不同种类的相互作用被成功负载,为之后的生物医用递送提供便利,然而,多酚及多酚基纳米粒子在制备、储存和使用过程中易被氧化的问题极大限制了这类材料的生物效用发挥.譬如,极少有研究探索多酚的纳米粒子在水溶液或是生理环境下的长期稳定性,这一点对生物医药递送系统的临床应用至关重要.在未来,仍需从组装机理出发对基于多酚的递送系统的高效性、灵活性、安全性和稳定性等进行深入研究,加速该递送系统从基础研究转向实际应用.

参 考 文 献

- [1] De Greef T. F., Meijer E. W., *Nature*, **2008**, *453*, 171—173
- [2] De Greef T. F., Smulders M. M., Wolfs M., Schenning A. P., Sijbesma R. P., Meijer E. W., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 5687—5754
- [3] Aida T., Meijer E. W., Stupp S. I., *Science*, **2012**, *335*, 813—817
- [4] Lehn J. M., *Europ. Rev.*, **2009**, *17*, 263—280
- [5] Webber M. J., Appel E. A., Meijer E. W., Langer R., *Nat. Mater.*, **2016**, *15*, 13—26
- [6] Webber M. J., Langer R., *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 6600—6620
- [7] Qin B., Yin Z., Tang X., Zhang S., Wu Y., Xu J. F., Zhang X., *Prog. Polym. Sci.*, **2020**, *100*, 101167
- [8] Peng H. Q., Zhu W., Guo W. J., Li Q., Ma S., Bucher C., Liu B., Ji X., Huang F., Sessler J. L., *Prog. Polym. Sci.*, **2023**, *137*, 101635
- [9] Liu T., Pan P., Shi H., Feng J., Zhang X. Z., *J. Polym. Sci.*, **2023**, *62*, 297—323
- [10] Jiang X., Zhang J., Lo P. K., Mao Z., *Adv. NanoBiomed Res.*, **2023**, *3*, 2200168
- [11] Zhou J., Lin Z., Ju Y., Rahim M. A., Richardson J. J., Caruso F., *Acc. Chem. Res.*, **2020**, *53*, 1269—1278
- [12] Ejima H., Richardson J. J., Liang K., Best J. P., van Koeverden M. P., Such G. K., Cui J., Caruso F., *Science*, **2013**, *341*, 154—157
- [13] Zhou J., Lin Z., Penna M., Pan S., Ju Y., Li S., Han Y., Chen J., Lin G., Richardson J. J., Yarovsky I., Caruso F., *Nat. Commun.*, **2020**, *11*, 4804
- [14] Guo J., Tardy B. L., Christofferson A. J., Dai Y., Richardson J. J., Zhu W., Hu M., Ju Y., Cui J., Dagastine R. R., Yarovsky I., Caruso F., *Nat. Nanotechnol.*, **2016**, *11*, 1105—1111
- [15] Xu W., Lin Z., Pan S., Chen J., Wang T., Cortez-Jugo C., Caruso F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, *62*, e202312925
- [16] Yu X., Li B., Yan J., Li W., Tian H., Wang G., Zhou S., Dai Y., *Biomaterials*, **2024**, *307*, 122512
- [17] Wang G., Yan J., Tian H., Li B., Yu X., Feng Y., Li W., Zhou S., Dai Y., *Adv. Mater.*, **2024**, *36*, e2312588
- [18] Tian Y., Tian H., Li B., Feng C., Dai Y., *Small*, **2024**, *20*, e2309850
- [19] Feng Y., Wang G., Li W., Yan J., Yu X., Tian H., Li B., Dai Y., *Adv. Healthc. Mater.*, **2024**, *13*, e2302811
- [20] Xu Z., Liu G., Zheng L., Wu J., *Nano Res.*, **2022**, *16*, 905—916
- [21] Li J., Li J., Wei J., Zhu X., Qiu S., Zhao H., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, *13*, 10446—10456

- [22] Venkatesan R., Sivaprakash P., Kim I., Eldesoky G. E., Kim S. C., *J. Environ. Chem. Eng.*, **2023**, *11*, 110194
- [23] Wu X., Wang L., Tang L., Wang L., Cao S., Wu Q., Zhang Z., Li L., *J. Funct. Foods*, **2018**, *46*, 312—319
- [24] Luo R., Lin M., Zhang C., Shi J., Zhang S., Chen Q., Hu Y., Zhang M., Zhang J., Gao F., *Food Chem.*, **2020**, *330*, 127241
- [25] Chung C. H., Jung W., Keum H., Kim T. W., Jon S., *ACS Nano*, **2020**, *14*, 6887—6896
- [26] Qi Y., Li J., Nie Q., Gao M., Yang Q., Li Z., Li Q., Han S., Ding J., Li Y., Zhang J., *Biomaterials*, **2021**, *275*, 120952
- [27] Tan H., Sun J., Jin D., Song J., Lei M., Antoshin A., Chen X., Yin M., Qu X., Liu C., *Biomater. Sci.*, **2020**, *8*, 3334—3347
- [28] Chen R., Zhu C., Xu L., Gu Y., Ren S., Bai H., Zhou Q., Liu X., Lu S., Bi X., Li W., Jia X., Chen Z., *Biomaterials*, **2021**, *274*, 120855
- [29] Shin M., Lee H. A., Lee M., Shin Y., Song J. J., Kang S. W., Nam D. H., Jeon E. J., Cho M., Do M., Park S., Lee M. S., Jang J. H., Cho S. W., Kim K. S., Lee H., *Nat. Biomed. Eng.*, **2018**, *2*, 304—317
- [30] Rahim M. A., Kristufek S. L., Pan S., Richardson J. J., Caruso F., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2019**, *58*, 1904—1927
- [31] Guo J., Ping Y., Ejima H., Alt K., Meissner M., Richardson J. J., Yan Y., Peter K., von Elverfeldt D., Hagemeyer C. E., Caruso F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5546—5551
- [32] Li S. C., Wang J. G., Jacobson P., Gong X. Q., Selloni A., Diebold U., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 980—984
- [33] Wei W., Petrone L., Tan Y., Cai H., Israelachvili J. N., Miserez A., Waite J. H., *Adv. Funct. Mater.*, **2016**, *26*, 3496—3507
- [34] Jankovic I. A., Saponjic Z. V., Dzunuzovic E. S., Nedeljkovic J. M., *Nanoscale Res. Lett.*, **2009**, *5*, 81—88
- [35] Tian Y., Sang W., Tian H., Xie L., Wang G., Zhang Z., Li W., Dai Y., *Adv. Funct. Mater.*, **2022**, *32*, 2205690
- [36] Rahim M. A., Ejima H., Cho K. L., Kempe K., Müllner M., Best J. P., Caruso F., *Chem. Mater.*, **2014**, *26*, 1645—1653
- [37] Muzolf M., Szymusiak H., Gliszczynska-Swiglo A., Rietjens I. M., Tyrakowska B., *J. Agric. Food Chem.*, **2008**, *56*, 816—823
- [38] Kim B. S., Lee H. I., Min Y., Poon Z., Hammond P. T., *Chem. Commun. (Camb.)*, **2009**, (28), 4194—4196
- [39] Chen J., Kozlovskaya V., Goins A., Campos-Gomez J., Saeed M., Kharlampieva E., *Biomacromolecules*, **2013**, *14*, 3830—3841
- [40] Shutava T., Prouty M., Kommireddy D., Lvov Y., *Macromolecules*, **2005**, *38*, 2850—2858
- [41] Dierendonck M., Fierens K., de Rycke R., Lybaert L., Maji S., Zhang Z., Zhang Q., Hoogenboom R., Lambrecht B. N., Grooten J., Remon J. P., de Koker S., de Geest B. G., *Adv. Funct. Mater.*, **2014**, *24*, 4634—4644
- [42] Jakobek L., *Food Chem.*, **2015**, *175*, 556—567
- [43] Shin M., Ryu J. H., Park J. P., Kim K., Yang J. W., Lee H., *Adv. Funct. Mater.*, **2015**, *25*, 1270—1278
- [44] Yu J., Wei W., Danner E., Israelachvili J. N., Waite J. H., *Adv. Mater.*, **2011**, *23*, 2362—2366
- [45] Fan Q., Yang Z., Li Y., Cheng Y., Li Y., *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, *31*, 2101646
- [46] Quan T. H., Benjakul S., Sae-leaw T., Balange A. K., Maqsood S., *Trends in Food Sci. & Tech.*, **2019**, *91*, 507—517
- [47] Dai S., Xu T., Yuan Y., Fang Q., Lian Z., Tian T., Tong X., Jiang L., Wang H., *Food Hydrocolloids*, **2024**, *146*, 109197
- [48] Charlton A. J., Baxter N. J., Khan M. L., Moir A. J., Haslam E., Davies A. P., Williamson M. P., *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, *50*, 1593—1601
- [49] Chung J. E., Tan S., Gao S. J., Yongvongsoontorn N., Kim S. H., Lee J. H., Choi H. S., Yano H., Zhuo L., Kurisawa M., Ying J. Y., *Nat. Nanotechnol.*, **2014**, *9*, 907—912
- [50] Chen J., Pan S., Zhou J., Lin Z., Qu Y., Glab A., Han Y., Richardson J. J., Caruso F., *Adv. Mater.*, **2022**, *34*, e2108624
- [51] Zhang C., Hu D. F., Xu J. W., Ma M. Q., Xing H., Yao K., Ji J., Xu Z. K., *ACS Nano*, **2018**, *12*, 12347—12356
- [52] Tian H., Wang G., Sang W., Xie L., Zhang Z., Li W., Yan J., Tian Y., Li J., Li B., Dai Y., *Nano Today*, **2022**, *43*, 101405
- [53] Lv M., Chen M., Zhang R., Zhang W., Wang C., Zhang Y., Wei X., Guan Y., Liu J., Feng K., Jing M., Wang X., Liu Y. C., Mei Q., Han W., Jiang Z., *Cell Res.*, **2020**, *30*, 966—979
- [54] Mandal M. K., Domb A. J., *Pharmaceutics*, **2024**, *16*, 718
- [55] Fang R., Hao R., Wu X., Li Q., Leng X., Jing H., *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, *59*, 6292—6298
- [56] Ren P. F., Yang H. C., Liang H. Q., Xu X. L., Wan L. S., Xu Z. K., *Langmuir*, **2015**, *31*, 5851—5858
- [57] Liu S., Ji W., Wu T., He Y., Huang Y., Yu Y., Yu W., *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2024**, *12*, 4224—4235
- [58] Gao Z., Zharov I., *Chem. Mater.*, **2014**, *26*, 2030—2037
- [59] Li W., Yan J., Tian H., Li B., Wang G., Sang W., Zhang Z., Zhang X., Dai Y., *Bioact. Mater.*, **2023**, *22*, 34—46
- [60] Martinez C. R., Iverson B. L., *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 2191—2201
- [61] Liu F. F., Fan J. L., Wang S. G., Ma G. H., *Chem. Eng. J.*, **2013**, *219*, 450—458
- [62] Lin D., Xing B., *Environ. Sci. Technol.*, **2008**, *42*, 5917—5923
- [63] Luo J., Lai J., Zhang N., Liu Y., Liu R., Liu X., *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2016**, *4*, 1404—1413
- [64] Liang K., Chung J. E., Gao S. J., Yongvongsoontorn N., Kurisawa M., *Adv. Mater.*, **2018**, *30*, e1706963
- [65] Philp D., Stoddart J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*(11), 1154—1196
- [66] Shen C., Zhao L., Du X., Tian J., Yuan Y., Jia M., He Y., Zeng R., Qiao R., Li C., *Mol. Pharm.*, **2021**, *18*, 1419—1430
- [67] Liu Z., Yu W., Sheng W., Li R., Guo H., Feng X., Li Q., Wang R., Li W., Jia X., *Biomacromolecules*, **2022**, *23*, 140—149
- [68] Xu C., Wang Y., Yu H., Tian H., Chen X., *ACS Nano*, **2018**, *12*, 8255—8265
- [69] Wang G., Li B., Tian H., Xie L., Yan J., Sang W., Li J., Zhang Z., Li W., Dai Y., *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, *33*, 2213425
- [70] Sang W., Xie L., Wang G., Li J., Zhang Z., Li B., Guo S., Deng C. X., Dai Y., *Adv. Sci. (Weinh.)*, **2021**, *8*, 2003338

- [71] Li J., Zhang C., He W., Qiao H., Chen J., Wang K., Oupicky D., Sun M., *Biomater. Sci.*, **2017**, *6*, 179—188
- [72] Shi H., Wang R., Cao H. C., Guo H. Y., Pan P., Xiong C. F., Zhang L. J., Yang Q., Wei S., Liu T., *Adv. Healthc. Mater.*, **2023**, *12*, e2300054
- [73] Zhan L., Yin X., Zhang Y., Ju J., Wu Y., Ding L., Li C., Chen X., Wang Y., *Biomater. Adv.*, **2023**, *146*, 213306
- [74] Wang X., Yan J., Wang L., Pan D., Xu Y., Wang F., Sheng J., Li X., Yang M., *Theranostics*, **2020**, *10*, 10808—10822
- [75] Shan L., Gao G., Wang W., Tang W., Wang Z., Yang Z., Fan W., Zhu G., Zhai K., Jacobson O., Dai Y., Chen X., *Biomaterials*, **2019**, *210*, 62—69
- [76] Zhao Y., Xu L., Kong F., Yu L., *Chem. Eng. J.*, **2021**, *416*, 129090
- [77] Payra D., Yamauchi Y., Samitsu S., Naito M., *Chem. Mater.*, **2018**, *30*, 8025—8033
- [78] Nagesh P. K. B., Chowdhury P., Hatami E., Kumari S., Kashyap V. K., Tripathi M. K., Wagh S., Meibohm B., Chauhan S. C., Jaggi M., Yallapu M. M., *ACS Appl. Mater. Interf.*, **2019**, *11*, 38537—38554
- [79] Patel A. R., Seijen-ten-Hoorn J., Heussen P. C. M., Drost E., Hazekamp J., Velikov K. P., *J. Colloid Interf. Sci.*, **2012**, *374*, 150—156
- [80] Von Staszewski M., Jara F. L., Ruiz A. L. T. G., Jagus R. J., Carvalho J. E., Pilosof A. M. R., *J. Funct. Foods*, **2012**, *4*, 800—809
- [81] Zheng X., Chen A., Hoshi T., Anzai J., Li G., *Anal. Bioanal. Chem.*, **2006**, *386*, 1913—1919
- [82] Kuzuhara T., Sei Y., Yamaguchi K., Suganuma M., Fujiki H., *J. Biol. Chem.*, **2006**, *281*, 17446—17456
- [83] Galindo-Murillo R., Cheatham III T. E., *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **2018**, *36*, 3311—3323
- [84] Shen W., Wang Q., Shen Y., Gao X., Li L., Yan Y., Wang H., Cheng Y., *ACS Cent. Sci.*, **2018**, *4*, 1326—1333
- [85] Shen W., Wang R., Fan Q., Gao X., Wang H., Shen Y., Li Y., Cheng Y., *CCS Chemistry*, **2020**, *2*, 146—157
- [86] Bae K. H., Chan K. H., Kurisawa M., *ACS Macro. Lett.*, **2022**, *11*, 835—840

(Ed.: W, K, M)