

## 基于金属-多酚网络的纳米递药系统在炎症性疾病诊疗方面的研究进展

赵梦洁<sup>1</sup>, 祝侠丽<sup>1</sup>, 李一菁<sup>1</sup>, 王子昂<sup>1</sup>, 赵云龙<sup>1</sup>, 魏杲健<sup>1</sup>, 陈宇<sup>1</sup>, 黄胜楠<sup>2,3\*</sup>

(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药科学院, 河南 郑州 450046;  
3. 河南中医药大学, 豫药全产业链研发河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046)

**摘要:** 炎症性疾病 (inflammatory diseases, IDs) 是以慢性炎症为主要发病机制的疾病的总称, 严重影响患者的生活质量, 造成重大的社会和医疗负担。目前, 针对这类疾病的药物主要包括非甾体抗炎药、皮质类固醇、免疫调节剂、生物制剂和抗氧化剂等, 但是这些药物可能会引起胃肠道不良反应、诱发或加重感染、无应答或者不耐受等问题。鉴于金属-多酚网络 (metal polyphenol network, MPN) 在药物递送、生物医学成像、催化治疗和光热治疗等领域展现出的卓越性能, 其在 IDs 诊疗方面的应用备受关注, 且已取得显著进展。本文首先对 IDs 的种类及其产生机制进行了概述, 随后梳理并归纳了近年来 MPN 的不同存在形式, 最后详细探讨了 MPN 的性能特点及其在 IDs 诊疗方面的最新研究进展, 力求为相关领域的科学研究和临床实践提供有益的参考。

**关键词:** 炎症性疾病; 金属-多酚网络; 纳米递药系统; 诊断; 治疗

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2025)02-0323-14

## Research progress of nano drug delivery system based on metal-polyphenol network for the diagnosis and treatment of inflammatory diseases

ZHAO Meng-jie<sup>1</sup>, ZHU Xia-li<sup>1</sup>, LI Yi-jing<sup>1</sup>, WANG Zi-ang<sup>1</sup>, ZHAO Yun-long<sup>1</sup>, WEI Gao-jian<sup>1</sup>,  
CHEN Yu<sup>1</sup>, HUANG Sheng-nan<sup>2,3\*</sup>

(1. Pharmacy College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Collaborative Innovation Center of Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao, Henan Province, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**Abstract:** Inflammatory diseases (IDs) are a general term of diseases characterized by chronic inflammation as the primary pathogenetic mechanism, which seriously affect the quality of patient's life and cause significant social and medical burden. Current drugs for IDs include nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, immunomodulators, biologics, and antioxidants, but these drugs may cause gastrointestinal side effects, induce or worsen infections, and cause non-response or intolerance. Given the outstanding performance of metal polyphenol network (MPN) in the fields of drug delivery, biomedical imaging, and catalytic therapy, its application in the diagnosis and treatment of IDs has attracted much attention and significant progress has been made. In this paper, we first provide an overview of the types of IDs and their generating mechanisms, then sort out and summarize the

收稿日期: 2024-06-19; 修回日期: 2024-08-07.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82003298); 河南省科技攻关项目 (232102310392); 河南省博士后科研项目 (201901025); 河南省高等学校重点科研项目 (23A360007); 河南省高等学校重点科研项目 (25A360021).

\*通讯作者 Tel: 18790299362, E-mail: huangsn2014@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0572

different forms of MPN in recent years, and finally discuss in detail the characteristics of MPN and their latest research progress in the diagnosis and treatment of IDs. This research may provide useful references for scientific research and clinical practice in the related fields.

**Key words:** inflammatory disease; metal polyphenol network; nano drug delivery system; diagnosis; treatment

炎症是一种保护性稳态反应,其特征是激活多个免疫和非免疫细胞来消除有害刺激并促进组织修复<sup>[1,2]</sup>,但长期和严重的炎症可导致组织损伤和功能障碍<sup>[3]</sup>。因此,炎症与许多疾病密切相关,如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、心血管疾病(cardiovascular diseases/cvd, CVDs)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、骨科炎症性疾病及自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AID)等<sup>[4]</sup>。鉴于这些疾病的发展常伴随着炎症,因此,有效缓解炎症已成为治疗这些炎症性疾病(inflammatory diseases, IDs)的主要手段<sup>[5]</sup>。然而,传统的治疗方法仍然基于短期缓解的姑息性治疗,仍存在问题,例如胃肠道不良反应、诱发或加重感染、无免疫应答或者不耐受等,严重限制了其临床应用<sup>[6]</sup>。因此,迫切需要探索新的手段来抑制炎症,治疗有害免疫反应引起的危及生命的IDs<sup>[7,8]</sup>。随着纳米技术的飞速发展,纳米医学展现出相较于传统药物的诸多优势,例如靶向性、提高的生物利用度、可控的药物释放、对健康细胞/组织较低的治疗不良反应等,为IDs的治疗提供了新的机遇<sup>[9,10]</sup>。其中,利用酚类配体与金属离子的配位作用制备的金属-多酚网络(metal polyphenol network, MPN)是近年来逐渐发展起来的一种新兴的有机-无机杂化网络体系, (图1a, b),通过调节多种信号通路,例如氧化应激、核因子 $\kappa$ B通路(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶通路(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Janus激酶信号转导和转录激活因子通路(janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT),表现出优异的抗炎作用<sup>[11]</sup>。同时,MPN中存在的金属离子不仅有助于多酚交联,还具有刺激响应性能、诱导内体/溶酶体逃逸性能、诱导芬顿反应性能、光热转换性能和黏附性能,在药物递送、生物医学成像和疾病治疗等生物医学领域具有极大的应用潜力和研究价值<sup>[12]</sup>(图1c~f)。本文首先介绍了炎症的种类和产生途径,然后讨论了MPN的不同存在形式及其性能,最后详细阐述了MPN在IDs诊疗中的最新研究进展,力求为相关领域的科学研究和临床实践提供有益的参考。

## 1 炎症的种类与产生途径

### 1.1 炎症的种类

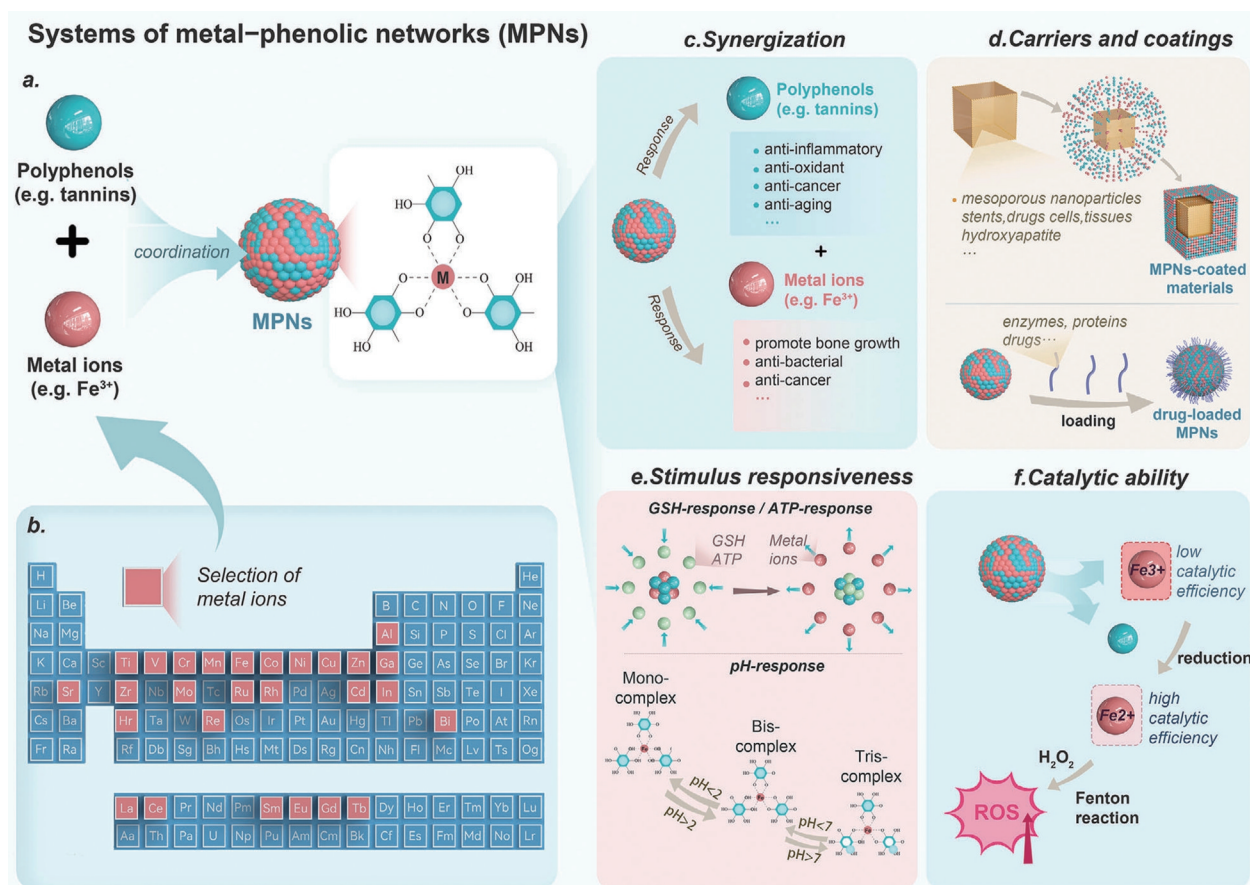
炎症是机体对内部器官的损伤(激素失衡、功能障碍或感染)或外部因素的刺激(病菌入侵或异物颗粒)做出的免疫反应<sup>[13]</sup>。炎症过程激活了免疫细胞和非免疫细胞,其中,吞噬细胞的增多尤为显著,它们积极捕获并消化入侵的细菌和颗粒,成为炎症的主要细胞标志<sup>[14,15]</sup>。此外,在该过程中,微循环发生显著变化,血管通透性增强,使得白细胞更容易积聚在炎症部位。同时,炎症介质的释放也加剧了炎症反应,进一步促进白细胞在炎症区域的积聚<sup>[16]</sup>。

根据发病、持续时间和受累细胞类型,炎症一般可分为急性炎症和慢性炎症。急性炎症是机体对外界刺激的一种自然生理反应,旨在保护和修复组织。当人体遭受到感染、创伤或其他有害刺激时,免疫系统会立即启动急性炎症反应,尽可能地限制病原体的扩散,清除受损组织,从而促进组织修复<sup>[17,18]</sup>。急性炎症的特点是发作迅速,持续时间短,伴有发热、局部发红、疼痛或某些功能障碍,主要免疫细胞是中性粒细胞<sup>[19]</sup>。然而,炎症消退因免疫反应调节不当而延迟或受损,炎症从急性期进入慢性期,这可能导致各种慢性疾病的发展,包括IBD、神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, NDDs)和AID等<sup>[20]</sup>。因此,本文按照急性炎症和慢性炎症将IDs分为两大类,并进一步根据不同的部位,例如心血管、脑部、肺、骨科等将IDs进行更为细致的分类(图2)。

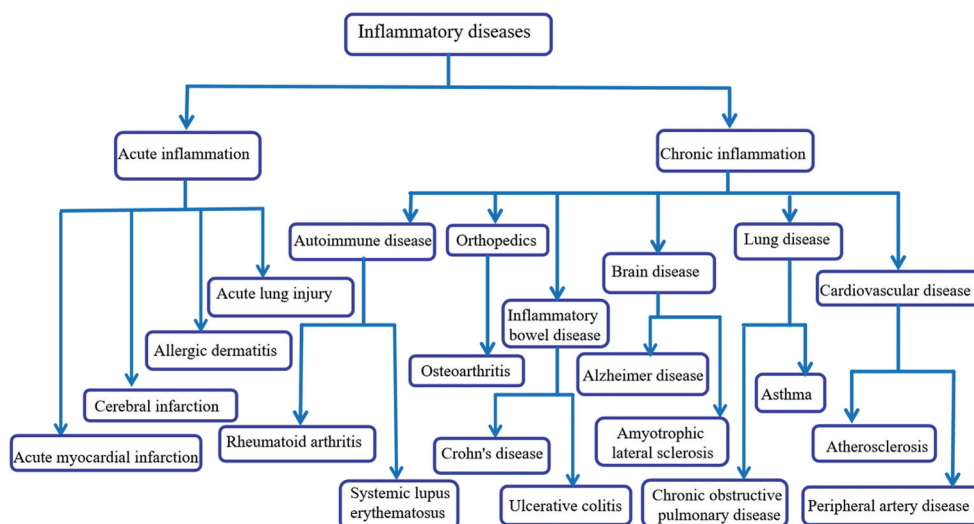
### 1.2 炎症的产生途径

**1.2.1 氧化应激** 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一类寿命短、反应活性高的氧源性活性分子,包括超氧阴离子(superoxide anions,  $O_2^{\cdot-}$ )、羟基自由基(hydroxyl radical,  $\cdot OH$ )、过氧化氢(hydrogen peroxide,  $H_2O_2$ )和单线态氧( $^1O_2$ )<sup>[21]</sup>。ROS主要由线粒体产生,可调节细胞分化、增殖和侵袭<sup>[22]</sup>,但高水平的ROS会引起氧化应激<sup>[23]</sup>,进而导致细胞损伤,并可能发展为高血压、糖尿病等疾病<sup>[24]</sup>。此外,氧化应激还可上调多种炎症信号通路,如NF- $\kappa$ B、MAPK和JAK-STAT等。

**1.2.2 NF- $\kappa$ B通路** NF- $\kappa$ B是一个关键的炎症信号转导通路,与细胞分化、增殖、凋亡和促炎反应密切相关。



**Figure 1** Schematic representation of the formation and properties of MPNs. a: Schematic representation of polyphenols and metal ions forming MPNs by coordination; b: Selected range of metal ions that have been reported to construct MPNs, indicated by the red squares of the elemental cycle; c: Polyphenols and metal ions exerting a synergistic biological effect; d: MPNs used in the application of delivery carriers and coatings; e: pH, GSH and ATP responsiveness of MPNs; f: Schematic representation of the catalytic capacity of MPNs. GSH: Glutathione. Adapted from Ref. 12 with permission. Copyright © 2024 The Author (s). Advanced Science published by Wiley-VCH GmbH



**Figure 2** Summary chart of inflammatory disease classification

NF- $\kappa$ B 家族由 5 个成员组成, 包括 NF- $\kappa$ B1 (或 p50)、NF- $\kappa$ B2 (或 p52)、RelA (或 p65)、RelB 和 c-Rel。它们通过与抑制蛋白 I $\kappa$ B 结合, 以非活性异二聚体的形式存

在于细胞质中。当受到各种炎症刺激时, I $\kappa$ B 激酶被激活, 进而触发了 I $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化和降解。随后, NF- $\kappa$ B 被磷酸化并发生核易位。当进入细胞核后, NF- $\kappa$ B 与

DNA 结合, 激活细胞因子、黏附分子和诱导酶等促炎基因的表达<sup>[25]</sup>。以脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 为例, 它通过与 LPS 结合蛋白、髓样分化受体和 toll 样受体 4 受体结合, 激活 NF- $\kappa$ B 通路, 促进炎症因子的释放, 进而诱发一系列炎症反应<sup>[26]</sup>。总的来说, 炎症因子被招募到炎症部位, 释放炎症分子级联, 从而产生多种炎症细胞因子, 包括白细胞介素 (interleukin, IL) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ), 及炎症介质, 包括一氧化氮、前列腺素 E2 和诱导型环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2), 通过放大炎症反应, 导致炎症部位严重损伤<sup>[27,28]</sup>。此外, 炎症因子调节不当还可导致 AID、IDs、感染性休克和癌症等多种疾病的激活<sup>[29]</sup>。由此可知, COX-2 的表达和 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子的合成均受该通路调控。

**1.2.3 MAPK 通路** MAPK 是高度保守的蛋白激酶成员, 是将细胞外刺激转化为多种细胞活动的焦点, 包括基因表达、存活、有丝分裂、增殖、分化、凋亡、炎症反应和细胞应激<sup>[30]</sup>。MAPK 家族包括 3 个主要成员: 细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、p38 和 c-JunN-末端激酶 (c-junn-terminal kinase, JNK), 代表了 3 种不同的信号级联<sup>[31]</sup>。其中, p38 家族是一组高度进化保守的 MAPK, 参与并帮助协调细胞对大部分应激刺激的反应<sup>[32,33]</sup>。例如, p38 家族中的一个亚型 p38 $\alpha$  可被多种炎症刺激激活, 对炎症反应具有重要意义, 并在调节促炎细胞因子 (如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ ) 的生物合成中起关键作用。此外, p38 $\alpha$  的激活还可诱导 COX-2、基质金属肽酶 9 (matrix metalloproteinase, MMP)、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, iNOS) 和血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 等炎症介质的表达<sup>[34]</sup>。总之, MAPK 信号通路是一个基本的炎症通路, 通过抑制炎症性细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的释放可以抑制 MAPK 通路, 进而改善脑炎、胰腺炎和肠炎等慢性炎症<sup>[35-37]</sup>。

**1.2.4 JAK-STAT 通路** JAK-STAT 通路是一种在细胞因子刺激下激活的进化保守的信号通路, 它使细胞外信号通过细胞膜传递到细胞核, 引起 DNA 转录的变化<sup>[38]</sup>。JAK 通路有 4 个成员 (JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2), STAT 通路有 7 个成员 (STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6)<sup>[39]</sup>。JAK-STAT 信号可以调节多种细胞功能, 包括增殖、迁移、分化和凋亡等。例如, 许多炎症相关的细胞因子 (如 IL), 能够利用 JAK-STAT 信号级联传递细胞外配体结合的细胞内信号<sup>[40]</sup>。此外, JAK-STAT 通路与炎症和 AID 的发病机制有关。目前, 多种靶向 JAK-STAT 通路的抑制剂

正在临床应用, 主要用于炎症和 AID, 包括犬皮炎、溃疡性结肠炎、骨髓纤维化、自身免疫性关节炎等<sup>[41-44]</sup>。

## 2 MPN 的不同存在形式

多酚是广泛存在于果蔬中的次生代谢产物<sup>[45]</sup>, 以存在两个或两个以上的酚单位为特征<sup>[46]</sup>。根据其分子结构, 多酚类物质可分为 3 类: 酚酸类、类黄酮类和非类黄酮类<sup>[47]</sup>。鉴于生物活性化合物对基因表达和代谢途径的影响可被用来预防和改善疾病, 因此, 多酚被广泛应用于医疗和制药行业<sup>[48]</sup>。此外, 多酚能够通过氢键、 $\pi$ - $\pi$  堆叠、金属配位、共价键和静电相互作用与多种材料结合, 因此, 在纳米材料领域有着广泛的应用<sup>[47]</sup>。值得关注的是, 金属与多酚配位形成的 MPN 在功能上可以结合金属离子和多酚的双重优势, 在结构上可以制备成各种形式, 例如纳米粒、凝胶、涂层和胶囊等, 使得 MPN 在抗炎、抗菌<sup>[49]</sup>、抗肿瘤方面的应用得到了广泛关注。因此, 本文对不同类型的 MPN 进行了总结 (表 1<sup>[50-71]</sup>、图 3<sup>[50,62,66,71-73]</sup>)。

## 3 MPN 的性能

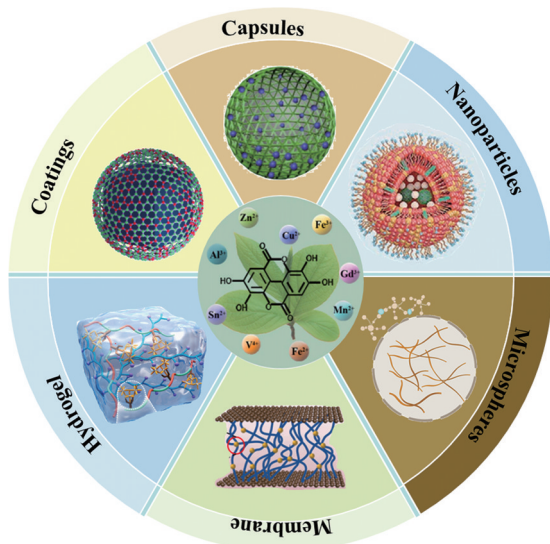
### 3.1 刺激响应性能

随着纳米技术的快速发展, 刺激响应纳米材料由于具有时空可控特性, 为设计可控药物递送系统提供了一种有潜力的平台。其中, 多酚能与多种金属离子配位形成具有刺激响应性能的纳米递药系统 MPN。研究表明, 金属与多酚之间的配位作用在碱性环境中增强, 而在酸性环境中发生酚基的质子化和配位键破坏, 从而使配位作用减弱<sup>[48]</sup>。因此, MPN 在药物表面形成的包覆层能够实现药物的 pH 响应性释放, 在酸性微环境中逐渐解离从而释放出药物<sup>[53]</sup>。例如, Gao 等<sup>[72]</sup>为了解决钛人工髋关节术后短期炎症风暴和长期骨整合不足的问题, 制备了由表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 和 Sr<sup>2+</sup> 组成的 MPN 涂层包裹的普鲁士蓝 (Prussian blue, PB) 纳米粒, 并将其固定在钛表面, 得到纳米粒功能化的钛种植体 PB@EGCG-Sr。急性炎症期的酸性微环境会导致 PB@EGCG-Sr 表面的 MPN 响应性降解, 并释放出 EGCG、Sr<sup>2+</sup> 和 PB。释放的 EGCG 可减轻氧化应激损伤, 促进巨噬细胞由 M1 向 M2 转变; 释放的 Sr<sup>2+</sup> 可刺激成骨细胞分化, 实现种植体的快速成骨和固定; 释放的 PB 可与近红外光结合, 通过温和的光热转化温度上调种植体周围热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 的表达, 促进 I 型胶原的生物合成, 达到低光热疗法的长期成骨效果。

此外, 在 ATP 存在的条件下, 由于金属离子通过配位键与 ATP 竞争性结合, 且金属离子和 ATP 的配位能力更强, 导致金属与多酚配位被破坏, 使得 MPN 解离,

**Table 1** Structure types of MPN. EGCG: Epigallocatechin gallate; TA: Tannic acid; PC: Proanthocyanidin; TB: Theabrownin; RA: Rosmarinic acid; AP: Apigenin; GA: Gallic acid; EPL: *c*-Poly-*L*-lysine; Ru: Rutin; CA: Chlorogenic acid; Res: Resveratrol

Form of MPN	Metal ion	Polyphenol	Structure of MPN	Ref.
Capsules	Cu <sup>2+</sup>	EGCG	EGCG-Cu(II) capsules	[50]
	Fe <sup>3+</sup>	TA	TA-Fe(III)@PA microcapsules	[51]
	Fe <sup>3+</sup>	EGCG	Cur-Fe(III)-EGCG@YM capsules	[52]
Coatings	Fe <sup>3+</sup>	TA	TA-Fe(III) coatings	[53]
	Fe <sup>3+</sup>	PC	PC-Fe(III) coatings	[54]
	Fe <sup>3+</sup>	TB	TB-Fe(III) coatings	[55]
	Cu <sup>2+</sup>	TB	TB-Cu(II) coatings	[55]
	Ni <sup>2+</sup>	TB	TB-Ni(II) coatings	[55]
	Zn <sup>2+</sup>	TB	TB-Zn(II) coatings	[55]
	Fe <sup>3+</sup>	C6-C3-C6	Fe(III)-C6-C3-C6 coatings	[56]
	Fe <sup>3+</sup>	RA	Fe(III)-RA NPs	[57]
Nanoparticles	Co <sup>2+</sup>	EGCG	EGCG-Co(II) NPs	[58]
	Fe <sup>3+</sup>	AP	FeOOH@Fe(III)-Ap NPs	[59]
	Cu <sup>2+</sup>	EGCG	PG@Cu(II) NPs	[60]
	Fe <sup>2+</sup>	GA	GA-Fe(II) NPs	[61]
	Fe <sup>3+</sup>	TA	TA-Fe(III) NPs	[62]
	Fe <sup>3+</sup>	EGCG	EGCG-Fe(III) NPs	[63]
	Cu <sup>2+</sup>	EPL	THBA-Cu(II)-TOB NPs	[64]
	Fe <sup>3+</sup>	RU	Ru-Fe(III) NPS	[65]
	Mg <sup>2+</sup>	PC	PC-Mg(II) NPs	[66]
	Hydrogel	Zn <sup>2+</sup>	CA	CA-ECS/OP/Zn(II) hydrogel
Cu <sup>2+</sup>		TA	Chitin-TA-Cu(II) hydrogel	[68]
Mg <sup>2+</sup>		Res	Res-Mg(II)/PL-MA hydrogel	[69]
Nanofiber microspheres	Sr <sup>2+</sup>	TA	TA-Sr(II) nanofiber microspheres	[70]
Membrane	Al <sup>3+</sup>	TA	TA-Al(III) membrane	[71]

**Figure 3** Schematic diagram of different forms of MPN existence.

Adapted from Ref. 50 with permission. Copyright © 2020 Elsevier Ltd; adapted from Ref. 62 with permission. Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH; adapted from Ref. 66 with permission. Copyright © 2024 The Authors. Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co. Ltd; adapted from Ref. 71 with permission. Copyright © 2022 Elsevier B.V; adapted from Ref. 72 with permission. Copyright © 2023 Elsevier B.V; adapted from Ref. 73 with permission. Copyright © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland

从而实现药物的 ATP 响应性释放<sup>[74]</sup>。Peng 等<sup>[75]</sup>报道了一种 MPN 包裹葡萄糖氧化酶 (glucose oxidase, GOD) 的双响应纳米平台 (Au@MPN), 其在 ATP 和低 pH 条件下可快速分解, 释放 Fe<sup>3+</sup> 和单宁酸 (tannic acid, TA), Fe<sup>3+</sup> 被 TA 还原成 Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> 进一步与肿瘤细胞内过表达的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 发生芬顿反应生成高毒性的 ·OH, TA 加速的 Fe(III)/Fe(II) 循环提高了化学动力学治疗的疗效。同样, 谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 也是通过与金属离子的竞争配位来解离 MPN, 从而实现药物的 GSH 响应性释放<sup>[12]</sup>。Zhang 等<sup>[76]</sup>通过涂覆 EGCG 和 Fe<sup>3+</sup>, 构建了一种基于 MPN 的纳米粒 Ce-aMOFs@MPN。在肿瘤细胞内部, 过表达的 GSH 和弱酸性介质能够降解涂层, 释放 Fe<sup>3+</sup> 和 EGCG, 同时暴露 Ce-aMOFs。Fe<sup>3+</sup> 与胞内 GSH 反应生成 GSSG 和 Fe<sup>2+</sup>。随后, Fe<sup>2+</sup> 进一步与细胞内 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 反应生成高毒性的 ·OH, 诱导肿瘤细胞铁下垂。综上所述, MPN 具有良好的 pH、ATP 和 GSH 响应性能, 广泛应用于纳米递药系统。

### 3.2 诱导内体/溶酶体逃逸性能

一般来说, 纳米粒通过内吞作用内化后被包裹在酸性早期内体中, 在持续酸化至后期内体 (pH ≈ 5.5) 并与溶酶体 (pH ≈ 4.7) 融合后, 溶酶体降解酶与纳米粒作用, 导致纳米粒负载的药物或活性生物大分子

(如蛋白质、DNA 和 RNA) 被降解, 从而严重降低其治疗效果<sup>[77]</sup>。因此, 纳米粒能否逃逸溶酶体对其负载物的传递至关重要。值得注意的是, MPN 的存在使纳米粒能够通过“质子海绵效应”从内体/溶酶体中逃逸。其中, MPN 的多酚类分子可以在酸性内体/溶酶体环境下进行质子化, 从而缓冲质子的流入, 导致内体/溶酶体膜的渗透破裂, 进而引发纳米粒的渗透破裂和逃逸<sup>[78]</sup>。因此, MPN 可以作为纳米药物的保护层, 防止内吞作用, 促进纳米粒的渗透破裂和逃逸, 从而提高治疗效果。Guo 等<sup>[79]</sup>报道了一种 TA-Fe 配位形成的 MPN 载体, 并在超声作用下于其表面荷载抗 TNF- $\alpha$  siRNA, 通过 MPN 的“质子海绵效应”改善 siRNA 的内体/溶酶体逃逸, 从而有效地下调相关细胞因子。Chen 等<sup>[80]</sup>通过 TA 和金属离子 (如 Fe<sup>3+</sup> 和 Al<sup>3+</sup>) 配位制备 MPN, 可以缓冲质子的流入, 从而导致内体/溶酶体膜渗透破裂, 促进无机和有机纳米粒的内体逃逸。

### 3.3 诱导芬顿反应性能

芬顿反应是一种利用金属离子作为催化剂将 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 原位转化为高度氧化的羟基自由基的方法, 广泛应用于多个领域。Wang 等<sup>[81]</sup>制备了海藻酸铁负载的 GOD, 当其穿透牙周深袋后, 天然酶 GOD 能够在葡萄糖浓度较高的情况下催化葡萄糖分解为葡萄糖酸和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Fe<sup>3+</sup> 转化为 Fe<sup>2+</sup> 触发芬顿反应, 产生大量的 ·OH。Chen 等<sup>[82]</sup>报道了一种基于 MPN 结构的多功能双金属复合纳米粒 MnO<sub>2</sub>@GA-Fe@CAI, 通过降低细胞内 pH 和内源性 GSH 来重塑肿瘤微环境, 从而提高抗肿瘤疗效。因此, MPN 可以实现多酚介导的抗氧化保护和有效的芬顿反应。

### 3.4 光热转换性能

MPN 具有强大的近红外光 (near infrared, NIR) 吸收相关特征, 适度有效的光热转换效率, 以及良好的光热稳定性<sup>[83]</sup>。近红外光热疗法 (photothermal therapy, PTT) 已被证明是一种有效的癌症治疗方法。然而, PTT 诱导的炎症是一个潜在的负面因素。癌细胞过度表达的 HSP 可以保护它们在 PTT 期间免受过热。Liao 等<sup>[84]</sup>将 EGCG-Fe 金属多酚纳米点涂覆在小尺寸 Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>MXene 纳米片上, 制备 MXene@EGCG, 其在 808 nm 激光照射下显示出良好的光热转换效率, 可在癌细胞中释放 EGCG, 抑制 HSP 的表达, 从而达到增强 PTT 的效果。

### 3.5 黏附性能

天然多酚的多个羟基使得它们可以通过共价或非共价与金属或金属氧化物相互作用表现出很强的黏附性<sup>[85]</sup>。因此, MPN 可以有效地吸附和包裹在任何拓扑形状的物质上, 这可能赋予物质新的功能。根据模板

形状的不同, 可以很容易地生成各种 MPN 黏附材料。与其他涂层材料相比, MPN 显著的优势之一是它们能够以可控的厚度黏附到平面和颗粒基材上<sup>[86]</sup>。Cheng 等<sup>[54]</sup>制备了由花青素 (procyandin, PC) 和 Fe<sup>3+</sup> 构建的多功能 PC-MPN 涂层, 具有显著促进小鼠成骨细胞前体细胞 MC3T3-E1 黏附和增殖的能力。Li 等<sup>[87]</sup>通过在聚芳醚腈酮表面自旋涂覆明胶、Fe<sup>3+</sup> 和邻苯三酚单体酞嗪酮 (pyrogallol monomer containing phthalazinone, THPZB), 制备了 MPN 水凝胶涂层。其中, THPZB 的缠结和酚羟基与 Fe<sup>3+</sup> 的配位使该涂层具有优异的黏附力, 有望在治疗骨质疏松症患者骨缺损方面发挥作用。

## 4 MPN 在炎症性疾病诊疗中的应用

MPN 是一种由金属离子与多酚类化合物衍生的超分子配位化合物, 因其特殊的物理化学性质而广泛应用于生物医学研究。MPN 可用于生物成像, 例如磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI), 在 IDs 的诊断中发挥关键作用。同时, MPN 还可应用于多种 IDs 的治疗, 例如 IBD、CVDs、AD、骨科炎症性疾病及 AID 等 (图 4)。

### 4.1 MPN 在炎症性疾病诊断中的应用

近年来, MPN 在影像引导精准医学中的应用得到了广泛的探索。由于金属离子及其负载物质的特殊性, MPN 可与 MRI 相结合用于 IDs 的诊断。Deng 等<sup>[88]</sup>开发了一种基于金属多酚网络/氧化铈人工酶的纳米粒, 其不仅可以通过 EGCG 和 CeOx 发挥抗氧化和抗炎作用, 且具有 Fe<sup>3+</sup> 介导的 MRI 成像和 Ce 介导的 CT 成像的多模态成像能力, 可用于评估炎症的严重程度, 为诊断和治疗结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 提供了一种创新的方法 (图 5)。目前 MPN 应用于 IDs 成像的报道仍然较少, 但其在肿瘤成像 (核磁共振成像、光声成像、正电子发射计算机断层扫描、X 射线计算机断层成像、荧光成像和超声成像) 领域的研究取得了显著进展<sup>[73]</sup>。

### 4.2 MPN 在炎症性疾病治疗中的应用

**4.2.1 MPN 在炎症性肠病治疗中的应用** IBD 是一种慢性胃肠道炎症, 常见的并发症包括持续炎症、肠道病变等, 严重影响患者的生活质量。姜黄素 (curcumin, Cur) 是一种天然的无毒药物, 由于其抗炎和抗氧化作用, 越来越多地用于治疗 IBD。然而, 由于其不溶于水, 口服后炎症部位积聚少, 保留时间短, 严重影响了其疗效和临床应用。研究发现, MPN 能充当黏合纳米材料来封装 Cur, 从而改善其溶解度和药物释放行为。Jin 等<sup>[89]</sup>采用简单的封装策略制备了 Cur@Fe&TA 纳米递药系统, 通过调节 IBD 小鼠模型胃肠道细胞中多种炎症因子的表达, 促进 IBD 的治疗。Li 等<sup>[52]</sup>设计了一种结肠靶向口服递药系统, 将 Cur 封装到 EGCG 和 Fe<sup>3+</sup> 形成

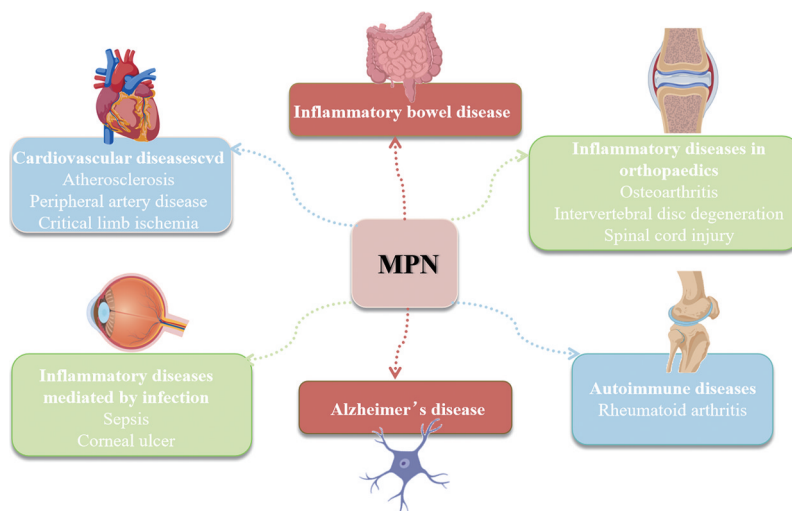


Figure 4 Summary of the application of MPN in various inflammatory diseases (Created with BioGDP.com)

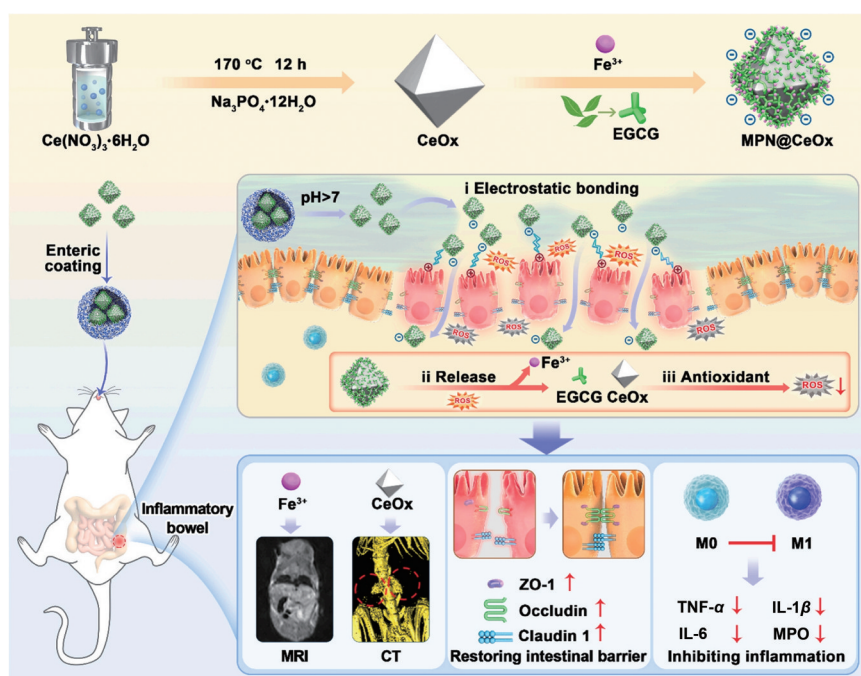
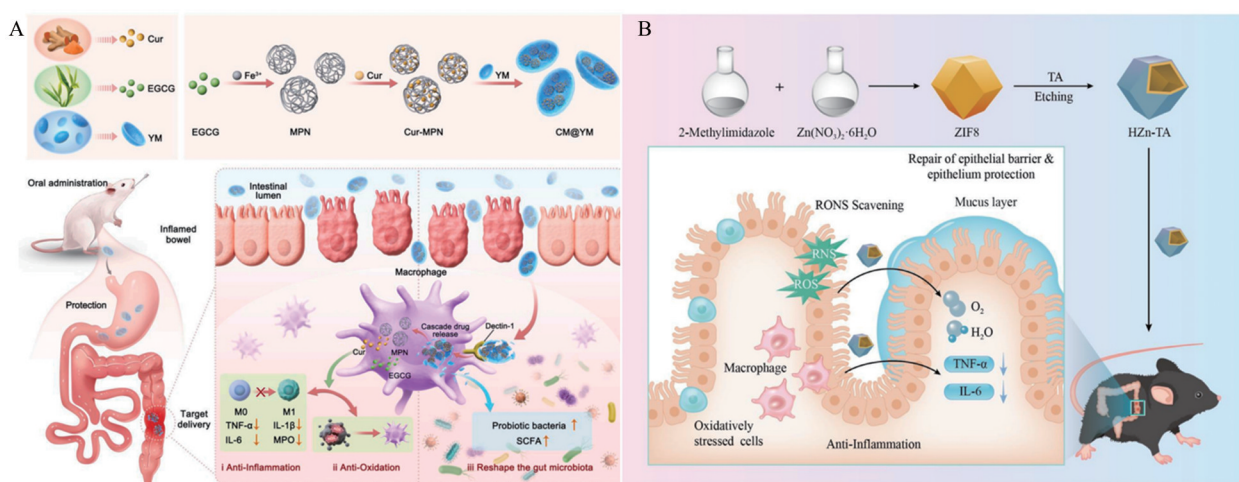


Figure 5 Schematic illustration of MPN@CeOx and the integrated diagnosis and treatment for colitis. Adapted from Ref. 88 with permission. Copyright © 2023 Elsevier Ltd

的MPN中,制备出具有高生物相容性的抗炎纳米粒,然后进一步被包裹在酵母微胶囊(yeast microcapsule, YM)中,通过与巨噬细胞上的dectin-1受体特异性结合,保护其免受胃降解,并靶向递送到肠道炎症部位(图6A)。此外,TA、原花青素(proanthocyanidin, PC)等天然多酚已被证明对治疗急性和慢性肠道炎症有益。Zhang等<sup>[90]</sup>制备了具有良好中空微结构的Zn-TA纳米粒,其具有生物相容性、多酶活性和清除ROS的能力,能够有效治疗IBD(图6B)。Zhu等<sup>[91]</sup>报道了一种用于炎症部位靶向递送益生菌的逐层纳米涂层(EcN@PC-Fe/HA)策略。该MPN涂层(PC-Fe)能够同

时实现药物的炎症部位靶向递送和控制释放,在IBD治疗中展现出巨大潜力。

**4.2.2 MPN在心血管疾病治疗中的应用** CVDs是死亡和慢性残疾的主要原因,经皮冠状动脉介入治疗是有效的治疗方法之一。但宿主对血管支架的植入会产生不良反应,包括血小板黏附和活化、急性和亚急性凝血级联、炎症细胞浸润等。MPN具有抗氧化、抗炎和修复动脉的作用,并具有多孔性,可有效携带并逐渐释放不同的药物,用于治疗CVDs。Zhang等<sup>[92]</sup>设计、制备并评估了共载西罗莫司和比伐鲁定的EGCG-Cu纳米粒,其中由Cu<sup>2+</sup>介导生成的生物活性分子一氧化氮



**Figure 6** A: Schematic illustration of CM@YM preparation and potential therapeutic mechanisms. Adapted from Ref. 52 with permission. Copyright © 2024 The Authors. Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co. Ltd; B: Schematic illustration of the preparation of HZn-TA nanoparticles and scavenging RONS for IBD therapy. Adapted from Ref. 90 with permission. Copyright © 2024 Acta Materialia Inc. Published by Elsevier Ltd. YM: Yeast microcapsule; RONS: Reactive oxygen and nitrogen species; IBD: Inflammatory bowel disease

与共载药物之间的协同作用创造了内皮友好的微环境,可促进内皮细胞再生,抑制支架内狭窄和血栓形成,并调节炎症反应(图7A)。

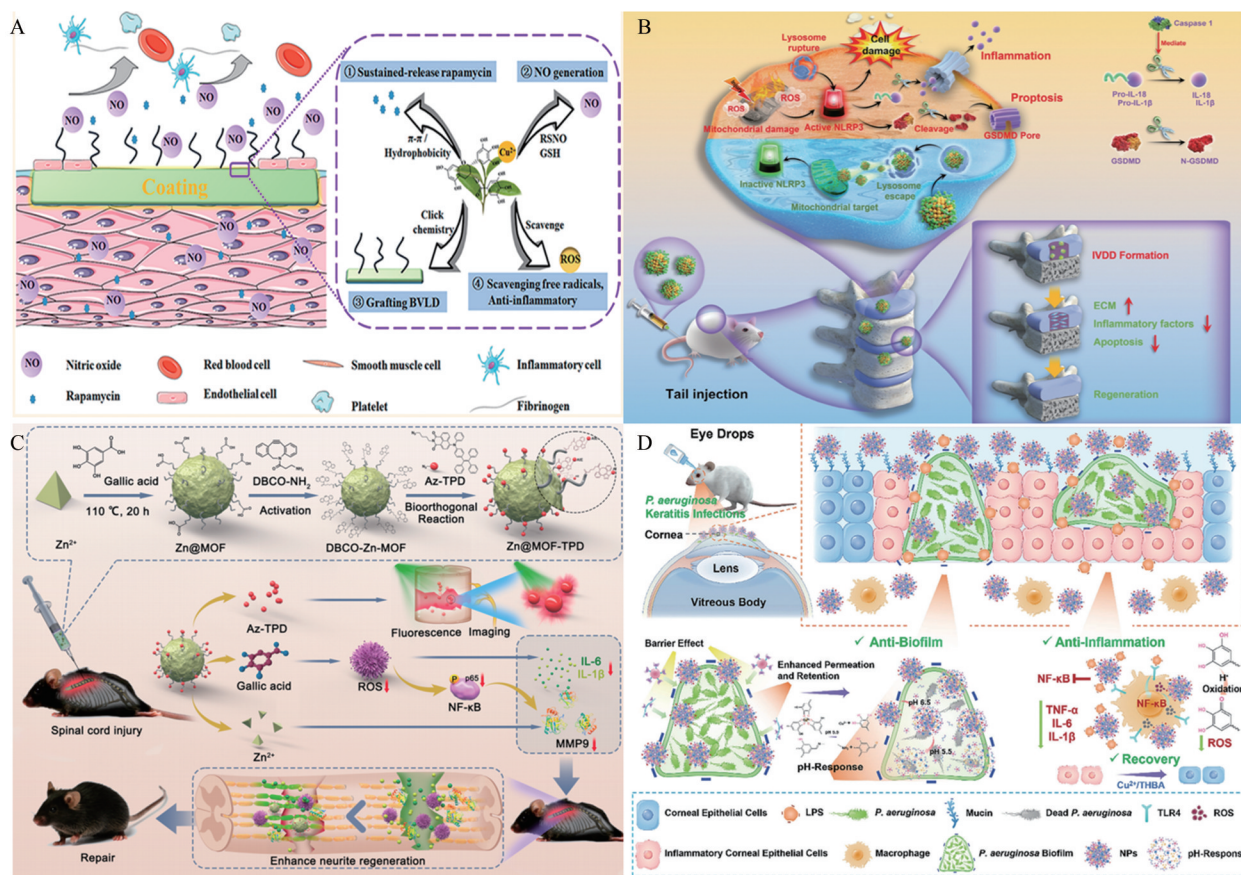
动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心血管疾病中常见的类型之一。AS的发生是由于血脂水平升高,促使大量脂质(尤其是胆固醇)进入动脉壁,导致局部积累。研究证实,氧化应激和炎症在AS的发生过程中起重要作用。Zhang等<sup>[93]</sup>利用抗炎抗氧化多酚EGCG与Fe<sup>3+</sup>配位形成MPN载体,并荷载抗高血脂药物阿托伐他汀(atorvastatin, ATV),提高其生物利用度,同时减轻炎症部位的氧化应激和脂质代谢异常,进而减轻或缓解AS。此外,Tang等<sup>[94]</sup>制备了丹参酸B(salvianic acid B, SAB)与Fe<sup>3+</sup>自组装的配位聚合物,通过减轻血小板介导的炎症反应,提高抗AS疗效。

外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)是由下肢动脉部分或完全阻塞引起的,是冠状动脉外动脉粥样硬化的临床表现。PAD病理微环境的变化包括氧化应激升高、炎症浸润和血管损伤。因此,在血管生成的同时改善微环境至关重要。Duan等<sup>[50]</sup>通过EGCG与Cu<sup>2+</sup>的协同作用合成了金属多酚胶囊,将EGCG的抗炎、抗氧化活性与Cu<sup>2+</sup>的促血管生成活性结合在一起,达到了良好的PAD治疗效果。临界肢体缺血(critical limb ischemia, CLI)是最严重的外周动脉疾病,是由下肢动脉慢性狭窄和富氧血液向组织输送受损引起的。Duan等<sup>[95]</sup>制备了由Cu<sup>2+</sup>和EGCG组成的MPN涂层包被的M2巨噬细胞,提高了M2巨噬细胞的存活率和治疗期,改善了缺血部位的微环境,促进

了血液的恢复和肌肉的再生,增强了小鼠后肢缺血的体内治疗作用,具有较好的保肢效果。

**4.2.3 MPN在阿尔茨海默病治疗中的应用** AD是一种脑部退行性病变,其特征是随着年龄的增长,记忆力和认知功能严重丧失。AD是由多种原因造成的,炎症是其中一个重要的因素。目前,对AD的生物发生机制知之甚少,但淀粉样蛋白原纤维形成的斑块导致的炎症被认为是AD发展的关键因素之一。Zhang等<sup>[96]</sup>发现MPN(Co-TA)可以协同抑制β淀粉样蛋白(amyloid beta, Aβ)纤维的形成,使其成为未来发展有希望的候选物。Andrikopoulos等<sup>[97]</sup>构建了一种在金纳米粒上吸附的由EGCG与Zn<sup>2+</sup>配位的MPN载体,其在体外展示出显著的抗淀粉样蛋白聚集和Aβ毒性的效力,有望应用于AD的治疗。另外,铁下垂是AD病理生理后果的重要驱动因素。Liu等<sup>[98]</sup>开发了一种以线粒体为靶点的槲皮素(quercetin, QC)衍生的智能纳米药物,其通过三苯基膦介导的线粒体靶向递送,利用QC的多酚结构与Fe<sup>3+</sup>的自发配位作用,将其与发生铁下垂的中心部位的Fe<sup>3+</sup>螯合,在原位自组装形成MPN,通过减轻铁超载并消除芬顿反应产生的ROS,有望用于铁下垂驱动的AD的治疗。

**4.2.4 MPN在骨科炎症性疾病治疗中的应用** 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是常见的慢性肌肉骨骼疾病之一,在世界范围内的身体残疾中占很大比例。MPN能够通过清除高ROS延缓炎症进展和保护滑膜关节软骨,为OA的治疗带来新的机遇。Chen等<sup>[70]</sup>通过电喷涂技术制备了可注射的明胶/聚L-丙氨酸酯基纳米纤



**Figure 7** A: Proposed mechanism of coating with antithrombotic, anti-inflammatory, re-endothelialization, and smooth muscle cell overgrowth suppression action. Adapted from Ref. 92 with permission. Copyright © 2022 American Chemical Society; B: Schematic representation of the mechanism by which nanoparticles act inside nucleus pulposus cells. Adapted from Ref. 60 with permission. Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH; C: Schematic illustration of the mechanism of multifunctional zinc-organic framework-based aggregation-induced emission-active nanozymes for accelerating recovery following spinal cord injury. Adapted from Ref. 101 with permission. Copyright © 2024 American Chemical Society; D: Application of THBA-Cu-TOB nanoparticles in the synergistic treatment of infected corneal ulcer; Adapted from Ref. 64 with permission. Copyright © 2024 The Authors. Advanced Science published by Wiley-VCH GmbH

维微球,在其表面进行由TA和 $\text{Sr}^{2+}$ 组成的MPN修饰,使其具备良好的抗炎特性,以增强治疗OA的效果。Wei等<sup>[99]</sup>通过EGCG与 $\text{Cu}^{2+}$ 的配位相互作用,合成了Cu-EGCG纳米片,同时具有EGCG抗氧化作用和 $\text{Cu}^{2+}$ 的抗炎作用,通过有效清除细胞内过量的ROS,导致炎症细胞因子的表达显著降低,并通过调节滑膜巨噬细胞极化从而减轻软骨细胞炎症。

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是腰痛的重要诱因,其特征是产生过多的ROS和炎症引起的焦亡。Zhou等<sup>[60]</sup>通过席夫碱反应将线粒体靶向肽五肽(pentapeptide, FP)连接到由EGCG和 $\text{Cu}^{2+}$ 配位的MPN聚合物上,成功合成了PG@Cu-FP纳米粒,其具有优异的抗氧化、抗凋亡和抗炎特性,可用于IVDD的多功能治疗(图7B)。此外,Zhou等<sup>[100]</sup>开发了一种多功能的微环境响应型MPN纳米粒TMP@Alg-PBA/PVA,释放的MPN(TA-Mn-PVP, TMP)以线粒体为靶

标,有效清除ROS,减少细胞外基质的降解,具有治疗IVDD的临床潜力。

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种中枢神经系统严重功能障碍,导致运动或感觉功能异常的骨科疾病。SCI的病理生理学过程复杂,临床上需要多种药物进行干预和治疗,给患者造成了心理创伤及巨大的经济负担。同时,传统的药物治疗侧重于抑制免疫反应,缺乏缓解氧化应激的策略,严重限制了SCI的临床治疗效果。Zheng等<sup>[101]</sup>开发了MPN包裹的基于Zn的金属有机框架,其在脊髓损伤部位逐渐释放没食子酸(gallic acid, GA)和 $\text{Zn}^{2+}$ ,通过清除ROS、促进抗氧化、减轻炎症及抑制MMP-9的活性,并通过ROS介导的NF- $\kappa$ B通路促进继发性脊髓损伤后神经元的再生,进而加速脊髓损伤后的恢复(图7C)。

**4.2.5 MPN在感染介导的炎症性疾病治疗中的应用** 脓毒症是一种由感染引起的全身性炎症反应综合

症, 常见于严重创伤或感染性疾病患者。目前, 由于炎症反应失衡、抗生素耐药及缺乏特异性治疗干预措施, 导致脓毒症的临床治疗并不理想。Liu等<sup>[102]</sup>制备了具有超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶样酶活性的多功能TA-Zn纳米硒(TZn@CSe), 其可有效清除脓毒症诱导的过量的ROS, 逆转巨噬细胞M1极化, 减少炎症细胞因子的释放, 缓解细胞因子风暴。此外, TZn@CSe具有良好的生物安全性, 改善了对肺部的损伤, 且治疗效果超过一线临床药物。

铜绿假单胞菌引起的角膜溃疡主要导致难以清除的感染, 严重的炎症反应和角膜组织损伤。但在使用抗菌药物治疗时, 其给药面临着渗透性低、眼表滞留时间短的缺点。MPN显示出显著的抗氧化和抗炎特性, 并能改善药物在眼表的滞留时间和角膜生理屏障的穿透, 提高生物膜的渗透性, 实现快速灭菌。Gao等<sup>[64]</sup>以3,4,5-三羟苯甲醛、 $\epsilon$ -聚赖氨酸和Cu<sup>2+</sup>为基质, 通过MPN一步自组装和席夫碱反应, 制备了负载妥布霉素的纳米粒, 有望在杀菌、消除氧化应激、减轻炎症、促进角膜上皮细胞迁移等综合作用下实现理想的角膜溃疡愈合(图7D)。

**4.2.6 MPN在自身免疫性疾病治疗中的应用** AID是指由人体对自身抗原的免疫反应导致自身组织损害和炎症而引起的疾病, 包括类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、多发性硬化症、系统性红斑狼疮等<sup>[103]</sup>。其中, RA是一种以滑膜炎为主要特征的慢性全身性AID, 是常见的免疫介导的IDs之一。目前, 通常使用抗风湿药物、激素药物和生物制剂来减缓RA。然而, 常规药物治疗的生物利用度有限, 长期使用常导致耐药性和毒副作用, 因此, 探索RA新的治疗方法具有重要的临床意义<sup>[104]</sup>。Song等<sup>[105]</sup>将EGCG与Ce<sup>4+</sup>配位获得MPN, 并进一步被巨噬细胞细胞膜伪装, 可以避免巨噬细胞的吞噬清除, 促进活化炎症细胞在炎症关节处积累, 缓解滑膜炎和软骨侵蚀, 进而有效修复RA的骨侵蚀和软骨损伤。

## 5 总结与展望

在过去的几十年中, 人们研究了不同的药物递送系统, 例如, 脂质纳米粒、聚合物胶束、水凝胶和无机纳米粒等<sup>[106]</sup>。然而, 它们大多数都面临一些问题, 包括载药量较低、生物稳定性不理想、生物相容性差及被免疫系统快速消除等<sup>[86]</sup>。理想的药物递送系统应具备良好的生物稳定性、较长的循环时间、可控有效的负载释放、主动或被动的靶向能力等。MPN弥补了其他药物递送系统的不足, 展现出自身独特的优势。MPN具有强大的黏附能力, 很容易获得来自不同模板的各种黏附材料, 使其在纳米治疗平台的表面沉积, 从而具备高

载药量和稳定性<sup>[107]</sup>。此外, MPN的制备过程简单、绿色, 同时具备刺激响应性能、良好的相容性及抗氧化、抗炎作用, 使其适用于IDs的治疗。然而, 目前对MPN的研究仍集中在体外和初步动物研究, 若想实现从实验室到临床的转化, 需要解决以下几个问题。① 未来将MPN应用于临床的首要任务是进行详尽的安全性和毒性评估, 包括急性毒性试验、亚慢性毒性试验和遗传毒性试验等, 以确保MPN在临床应用中的安全性; ② 基于已有的体外和动物实验结果, 应选择合适的患者进行临床试验, 例如, 可以选取药物反应不佳、不良反应大、对新的治疗手段需求最为迫切的IDs患者; ③ 为满足经济效益, 应不断优化工艺, 减少制备工艺的复杂性, 使其实现大规模生产; ④ 为了满足不同疾病的治疗需求, MPN可与其他功能性分子或纳米材料结合, 构建具有多种治疗功能的复合体系, 以实现疾病的综合治疗和诊疗一体化, 也可利用智能材料和技术, 例如响应性MPN, 实现对药物释放、细胞靶向等过程的精准控制, 从而提高治疗效果并减少不良反应。

值得关注的是, MPN在其他领域也取得了显著进展。例如, 在肿瘤的治疗中, 除了传统的放疗和免疫治疗外, MPN还可用于肿瘤的化学动力学治疗、光动力治疗和光热治疗, 为肿瘤患者提供更多治疗选择<sup>[63]</sup>。此外, MPN的生物相容性和黏附性使其可用于构建具有生物活性的组织支架, 在组织工程和再生医学领域展现出广阔的应用前景<sup>[108]</sup>。

**作者贡献:** 赵梦洁负责撰写并修改综述; 祝侠丽负责提供修改意见; 李一菁、王子昂、赵云龙、魏果健、陈宇负责文献分析; 黄胜楠负责综述选题、构思及全程指导。

**利益冲突:** 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

## References

- [1] Song BM, Zeng Y, Cao YQ, et al. Emerging role of METTL3 in inflammatory diseases: mechanisms and therapeutic applications [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1221609.
- [2] Hsu PC, Liu GT, Wu JS, et al. The role of bioactives in inflammation [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46: 1921-1923.
- [3] Zhang RM, Li MZ, Li HY, et al. Immune cell-derived exosomes in inflammatory disease and inflammatory tumor microenvironment: a review [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 301-312.
- [4] Jiang JW, Li SG. Histone deacetylase and inflammatory diseases [J]. *Zhejiang Med J (浙江医学)*, 2024, 46: 776-780, 784.
- [5] Ling XP, Yan W, Yang F, et al. Research progress of chlorogenic acid in improving inflammatory diseases [J]. *J Cent South Univ (Med Sci) [中南大学学报(医学版)]*, 2023, 48: 1611-1620.
- [6] Song YL, You Q, Chen XY. Transition metal-based therapies for inflammatory diseases [J]. *Adv Mater*, 2023, 35: 2212102.

- [7] Lou KC, Luo H, Jiang XH, et al. Applications of emerging extracellular vesicles technologies in the treatment of inflammatory diseases [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1364401.
- [8] Yan W, Xue DF, Jiang SL, et al. The role of CD4<sup>+</sup>T cell polarization in inflammatory diseases [J]. *Chin J Immunol (中国免疫学杂志)*, 2023, 39: 2684-2689.
- [9] Da J, Di XJ, Xie YQ, et al. Recent advances in nanomedicine for metabolism-targeted cancer therapy [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2024, 60: 2442-2461.
- [10] Oshi MA, Haider A, Siddique MI, et al. Nanomaterials for chronic inflammatory diseases: the current status and future prospects [J]. *Appl Nanosci*, 2022, 12: 3097-3110.
- [11] Li Y, Miao Y, Yang LN, et al. Recent advances in the development and antimicrobial applications of metal-phenolic networks [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9: 2202684.
- [12] Guo XH, Luo WK, Wu LY, et al. Natural products from herbal medicine self-assemble into advanced bioactive materials [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 21: e2403388.
- [13] Chen LL, Deng HD, Cui HM, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs [J]. *Oncotarget*, 2018, 9: 7204.
- [14] Hirayama D, Iida T, Nakase H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 19: 92.
- [15] Li RT, Liu K, Huang X, et al. Bioactive materials promote wound healing through modulation of cell behaviors [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9: 2105152.
- [16] Singh S, Sharma K, Sharma H. Green extracts with metal-based nanoparticles for treating inflammatory diseases: a review [J]. *Curr Drug Deliv*, 2024, 21: 544-570.
- [17] Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18: 826-831.
- [18] Varela ML, Mogildea M, Moreno I, et al. Acute inflammation and metabolism [J]. *Inflammation*, 2018, 41: 1115-1127.
- [19] Marchi S, Guilbaud E, Tait SWG, et al. Mitochondrial control of inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23: 159-173.
- [20] Surai PF, Surai A, Earle-Payne K. Silymarin and inflammation: food for thoughts [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13: 98.
- [21] Scarian E, Viola C, Dragoni F, et al. New insights into oxidative stress and inflammatory response in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 2698.
- [22] Wang JW, Wei BJ. Prevention and treatment of Alzheimer's disease by traditional Chinese medicine *via* regulating ROS: a review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae (中国实验方剂学杂志)*, 2024, 30: 281-288.
- [23] Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19: 42.
- [24] Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative stress in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38: 167-197.
- [25] Yu CY, Wang D, Yang ZB, et al. Pharmacological effects of polyphenol phytochemicals on the intestinal inflammation *via* targeting TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 6939.
- [26] Guo YD, Li YY, Liu FF, et al. Review of active components of traditional Chinese medicine to reduce the lipopolysaccharide-induced inflammation [J]. *West China J Pharm Sci (华西药理学杂志)*, 2021, 36: 331-335.
- [27] Hu XY, Yu Q, Hou KY, et al. Regulatory effects of *Ganoderma atrum* polysaccharides on LPS-induced inflammatory macrophages model and intestinal-like Caco-2/macrophages co-culture inflammation model [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 140: 111321.
- [28] Li HM, Kouye O, Yang DS, et al. Polyphenols from the peels of *Punica granatum* L. and their bioactivity of suppressing lipopolysaccharide-stimulated inflammatory cytokines and mediators in RAW 264.7 cells *via* activating p38 MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Molecules*, 2022, 27: 4622.
- [29] Ghaedi E, Rezaei N, Mahmoudi M. Nutrition, immunity, and cancer [J]. *Nutr Immunol*, 2019, 31: 209-281.
- [30] Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802: 396-405.
- [31] Martínez-Limón A, Joaquin M, Caballero M, et al. The p38 pathway: from biology to cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 1913.
- [32] Mai LJ, Zhu X, Huang F, et al. p38 mitogen-activated protein kinase and pain [J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117885.
- [33] Han JH, Wu JF, Silke J. An overview of mammalian p38 mitogen-activated protein kinases, central regulators of cell stress and receptor signaling [J]. *F1000Res*, 2020, 9: 653.
- [34] Machado TR, Machado TR, Pascutti PG. The p38 MAPK inhibitors and their role in inflammatory diseases [J]. *Chemistry-Select*, 2021, 6: 5729-5742.
- [35] Li M, Gao YB, Wang ZL, et al. Taurine inhibits *Streptococcus uberis*-induced NADPH oxidase-dependent neutrophil extracellular traps *via* TAK1/MAPK signaling pathways [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 927215.
- [36] Seo J, Lee U, Seo S, et al. Anti-inflammatory and antioxidant activities of methanol extract of *Piper betle* Linn. (*Piper betle* L.) leaves and stems by inhibiting NF- $\kappa$ B/MAPK/Nrf2 signaling pathways in RAW 264.7 macrophages [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113734.
- [37] Yang S, Li WJ, Bai XY, et al. Ginseng-derived nanoparticles alleviate inflammatory bowel disease *via* the TLR4/MAPK and p62/Nrf2/Keap1 pathways [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22: 48.
- [38] Fahmideh H, Shapourian H, Moltafeti R, et al. The role of natural products as inhibitors of JAK/STAT signaling pathways in glioblastoma treatment [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7838583.
- [39] Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, et al. A comprehensive overview of globally approved JAK inhibitors [J]. *Pharmaceut*

- tics, 2022, 14: 1001.
- [40] Han RF, Xiao Y, Bai QQ, et al. Self-therapeutic metal-based nanoparticles for treating inflammatory diseases [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13: 1847-1865.
- [41] Dai XY, Liu L, Song FH, et al. Targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway for chronic pain [J]. *Aging Dis*, 2024, 15: 186.
- [42] Yan DQ, Fan HY, Chen M, et al. The efficacy and safety of JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 950450.
- [43] Gupta N, Papatirou S, Hanauer S. The evolving role of JAK inhibitors in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2023, 19: 1075-1089.
- [44] Wu CY, Yang HY, Lai JH. Potential therapeutic targets beyond cytokines and Janus kinases for autoimmune arthritis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 213: 115622.
- [45] Zhang ZH, Li XJ, Sang SY, et al. Polyphenols as plant-based nutraceuticals: health effects, encapsulation, nano-delivery, and application [J]. *Foods*, 2022, 11: 2189.
- [46] Wang H, Wang CP, Zou Y, et al. Natural polyphenols in drug delivery systems: current status and future challenges [J]. *Giant*, 2020, 3: 100022.
- [47] Chen ZJ, Farag MA, Zhong ZF, et al. Multifaceted role of phyto-derived polyphenols in nanodrug delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176: 113870.
- [48] Wang HC, Wang DY, Yu JZ, et al. Applications of metal-phenolic networks in nanomedicine: a review [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10: 5786-5808.
- [49] Yao T, Zeng XX, Li H, et al. Metal-polyphenol coordination nanosheets with synergistic peroxidase-like and photothermal properties for efficient antibacterial treatment [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 269: 132115.
- [50] Duan JW, Chen ZG, Liang XY, et al. Construction and application of therapeutic metal-polyphenol capsule for peripheral artery disease [J]. *Biomaterials*, 2020, 255: 120199.
- [51] Li M, Liu S. Metal-polyphenol based phase change microcapsules for photothermal conversion and storage [J]. *Sol Energy Mater Sol Cells*, 2024, 270: 112819.
- [52] Li JT, Song J, Deng ZC, et al. Robust reactive oxygen species modulator hitchhiking yeast microcapsules for colitis alleviation by trilogically intestinal microenvironment renovation [J]. *Bioact Mater*, 2024, 36: 203-220.
- [53] Wang Q, Chen J, Ling JH, et al. Metal-polyphenol network coated photothermal nanocarriers for pH-activated drug delivery [J]. *Mater Today Chem*, 2024, 35: 101892.
- [54] Cheng XX, Zhu YX, Tang SC, et al. Material priority engineered metal-polyphenol networks: mechanism and platform for multifunctionalities [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20: 255.
- [55] Li MY, Bai WJ, Yang YY, et al. Waste tea-derived theabrownins for solar-driven steam generation [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16: 10158-10169.
- [56] Li N, Shou ZY, Yang SY, et al. Subtle distinction in molecular structure of flavonoids leads to vastly different coating efficiency and mechanism of metal-polyphenol networks with excellent antioxidant activities [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 229: 113454.
- [57] Chen YY, Yang XJ, Li HR, et al. Self-assembled Fe-phenolic acid network synergizes with ferroptosis to enhance tumor nanotherapy [J]. *Small*, 2024, 20: e2402073.
- [58] Ferreres G, Pérez-Rafael S, Palacios Ó, et al. Cobalt-phenolic nanoparticles-driven self-assembly of hyaluronic acid hydrogels providing a multifactorial approach for chronic wound management [J]. *Chem Eng J*, 2024, 494: 153064.
- [59] Zhang MS, Wang L, Jin H, et al. Employing single valency polyphenol to prepare metal-phenolic network antitumor reagents through FeOOH assistance [J]. *J Control Release*, 2023, 358: 612-625.
- [60] Zhou H, Qian QP, Chen QZ, et al. Enhanced mitochondrial targeting and inhibition of pyroptosis with multifunctional metal-polyphenol nanoparticles in intervertebral disc degeneration [J]. *Small*, 2024, 20: 2308167.
- [61] Zhang YL, Xi KY, Fu X, et al. Versatile metal-phenolic network nanoparticles for multitargeted combination therapy and magnetic resonance tracing in glioblastoma [J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121163.
- [62] Cheng C, Jiang WX, Luo YL, et al. NIR activated multimodal therapeutics based on metal-phenolic networks - functionalized nanoplatfor for combating against multidrug resistance and metastasis [J]. *Small*, 2023, 19: 2206174.
- [63] Su JB, Liao T, Ren Z, et al. Polydopamine nanoparticles coated with a metal-polyphenol network for enhanced photothermal/chemodynamic cancer combination therapy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 238: 124088.
- [64] Gao Q, Chu XY, Yang J, et al. An antibiotic nanobomb constructed from pH-responsive chemical bonds in metal-phenolic network nanoparticles for biofilm eradication and corneal ulcer healing [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 15: 2309086.
- [65] Zhang LR, Yu BB, Zhuang ZJ, et al. Autocatalytic artesunate coordinated ZIF-8 nanoplatfor with metal-polyphenol network coating for targeted tumor chemodynamic therapy [J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2024, 7: 7731-7742.
- [66] Li JT, Ke HL, Lei XC, et al. Controlled-release hydrogel loaded with magnesium-based nanoflowers synergize immunomodulation and cartilage regeneration in tendon-bone healing [J]. *Bioact Mater*, 2024, 36: 62-82.
- [67] Duan Y, Jiang FC, Li Q, et al. Multifunctional polysaccharide/metal-polyphenol double-crosslinked hydrogel for infected wound [J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 332: 121912.
- [68] Lin XH, Zhang H, Li SS, et al. Polyphenol-driving assembly for constructing chitin-polyphenol-metal hydrogel as wound

- dressing [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 290: 119444.
- [69] Jia YX, Shi JF, Ding BW, et al. Photoactive poly-L-lysine gel with resveratrol-magnesium metal polyphenol network: a promising strategy for preventing tracheal anastomotic complications following surgery [J]. *Mater Today Bio*, 2024, 24: 100938.
- [70] Chen YJ, Xu W, Shafiq M, et al. Injectable nanofiber microspheres modified with metal phenolic networks for effective osteoarthritis treatment [J]. *Acta Biomater*, 2023, 157: 593-608.
- [71] Zhang X, Fan ZX, Xu WT, et al. Thin film composite nanofiltration membrane with nanocluster structure mediated by graphene oxide/metal-polyphenol nanonetwork scaffold interlayer [J]. *J Memb Sci*, 2023, 669: 121330.
- [72] Gao PF, Zuo YP, Yang YL, et al. Multifunctional photothermal PB@EGCG-Sr nanocoating design on titanium surface: to achieve short-term rapid osseointegration and on-demand photothermal long-term osteogenesis [J]. *Chem Eng J*, 2023, 474: 145608.
- [73] Qin J, Guo NN, Yang J, et al. Recent advances of metal-polyphenol coordination polymers for biomedical applications [J]. *Biosensors (Basel)*, 2023, 13: 776.
- [74] Dong ZL, Hao Y, Li QG, et al. Metal-polyphenol-network coated CaCO<sub>3</sub> as pH-responsive nanocarriers to enable effective intratumoral penetration and reversal of multidrug resistance for augmented cancer treatments [J]. *Nano Res*, 2020, 13: 3057-3067.
- [75] Peng MR, Ju EG, Xu YT, et al. Dual-responsive disassembly of core-shell nanoparticles with self-supplied H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and autocatalytic Fenton reaction for enhanced chemodynamic therapy [J]. *NPG Asia Mater*, 2022, 14: 95.
- [76] Zhang WX, Li Y, Ke D, et al. GSH-depleting metal-polyphenol-network nanoparticles with dual enzyme activities induce enhanced ferroptosis [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11: 6906-6918.
- [77] Ahmad A, Khan JM, Paray BA, et al. Endolysosomal trapping of therapeutics and endosomal escape strategies [J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29: 104070.
- [78] Mu M, Liang XY, Chuan D, et al. Chitosan coated pH-responsive metal-polyphenol delivery platform for melanoma chemotherapy [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 264: 118000.
- [79] Guo LN, Zhong SH, Liu P, et al. Radicals scavenging MOFs enabling targeting delivery of siRNA for rheumatoid arthritis therapy [J]. *Small*, 2022, 18: 2202604.
- [80] Chen JQ, Li JH, Zhou JJ, et al. Metal-phenolic coatings as a platform to trigger endosomal escape of nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2019, 13: 11653-11664.
- [81] Wang YB, Ren YR, Zhang YT, et al. Periodontitis therapy with iron alginate and glucose oxidase based on the Fenton reaction [J]. *Mater Des*, 2023, 235: 112426.
- [82] Chen WT, Hu FF, Gao Q, et al. Tumor acidification and GSH depletion by bimetallic composite nanoparticles for enhanced chemodynamic therapy of TNBC [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22: 98.
- [83] Zhao GZ, Wu HH, Feng RL, et al. Novel metal polyphenol framework for MR imaging-guided photothermal therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 3295-3304.
- [84] Liao T, Chen ZY, Kuang Y, et al. Small-size Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub> MXene nanosheets coated with metal-polyphenol nanodots for enhanced cancer photothermal therapy and anti-inflammation [J]. *Acta Biomater*, 2023, 159: 312-323.
- [85] Jafari H, Ghaffari-Bohlouli P, Niknezhad SV, et al. Tannic acid: a versatile polyphenol for design of biomedical hydrogels [J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10: 5873-5912.
- [86] Guo YX, Sun Q, Wu FG, et al. Polyphenol-containing nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic delivery [J]. *Adv Mater*, 2021, 33: 2007356.
- [87] Li YZ, Cheng XT, Zhang XM, et al. Biomimetic metal-phenolic network with cyclolactam hydrogel coating on PPENK implant facilitate bone repair [J]. *Chem Eng J*, 2024, 486: 150234.
- [88] Deng ZC, Ma WQ, Ding CG, et al. Metal polyphenol network/cerium oxide artificial enzymes therapeutic nanoplatforM for MRI/CT-aided intestinal inflammation management [J]. *Nano Today*, 2023, 53: 102044.
- [89] Jin JM, Ye XZ, Huang ZF, et al. Curcumin@Fe/tannic acid complex nanoparticles for inflammatory bowel disease treatment [J]. *ACS Omega*, 2024, 9: 14316-14322.
- [90] Zhang C, Li QR, Xing JH, et al. Tannic acid and zinc ion coordination of nanase for the treatment of inflammatory bowel disease by promoting mucosal repair and removing reactive oxygen and nitrogen species [J]. *Acta Biomater*, 2024, 177: 347-360.
- [91] Zhu LM, Yu TT, Wang WC, et al. Responsively degradable nanoarmor-assisted super resistance and stable colonization of probiotics for enhanced inflammation-targeted delivery [J]. *Adv Mater*, 2024, 36: 2308728.
- [92] Zhang B, Qin YM, Yang L, et al. A polyphenol-network-mediated coating modulates inflammation and vascular healing on vascular stents [J]. *ACS Nano*, 2022, 16: 6585-6597.
- [93] Zhang AA, Liu KJ, Liang XY, et al. Metal-phenolic capsules with ROS scavenging reshape the oxidative microenvironment of atherosclerosis [J]. *Nanomedicine*, 2023, 53: 102700.
- [94] Tang QF, Yi YK, Chen Y, et al. A green and highly efficient method to deliver hydrophilic polyphenols of *Salvia miltiorrhiza* and *Carthamus tinctorius* for enhanced anti-atherosclerotic effect via metal-phenolic network [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 215: 112511.
- [95] Duan JW, Chen ZG, Liang XY, et al. Engineering M2-type macrophages with a metal polyphenol network for peripheral artery disease treatment [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 213: 138-149.
- [96] Zhang WJ, Christofferson AJ, Besford QA, et al. Metal-dependent inhibition of amyloid fibril formation: synergistic effects of cobalt-tannic acid networks [J]. *Nanoscale*, 2019, 11: 1921-1928.

- [97] Andrikopoulos N, Li YH, Nandakumar A, et al. Zinc-epigallocatechin-3-gallate network-coated nanocomposites against the pathogenesis of amyloid-beta [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15: 7777-7792.
- [98] Liu YN, Zhao DJ, Yang F, et al. *In situ* self-assembled phytopolyphenol-coordinated intelligent nanotherapeutics for multipronged management of ferroptosis-driven Alzheimer's disease [J]. ACS Nano, 2024, 18: 7890-7906.
- [99] Wei H, Qin J, Huang QX, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) based metal-polyphenol nanoformulations alleviates chondrocytes inflammation by modulating synovial macrophages polarization [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114366.
- [100] Zhou H, He JP, Liu RF, et al. Microenvironment-responsive metal-phenolic network release platform with ROS scavenging, anti-pyoptosis, and ECM regeneration for intervertebral disc degeneration [J]. Bioact Mater, 2024, 37: 51-71.
- [101] Zheng JD, Chen TJ, Wang K, et al. Engineered multifunctional zinc-organic framework-based aggregation-induced emission nanozyme for accelerating spinal cord injury recovery [J]. ACS Nano, 2024, 18: 2355-2369.
- [102] Liu KX, Chen SJ, Geng XX, et al. Multifunctional selenium-based metal polyphenol nanoparticles impede the pathological cross-talk between reactive oxygen species and inflammation in sepsis [J]. ACS Mater Lett, 2024, 6: 2434-2445.
- [103] Yan QY, Wang Y, Wan AQ, et al. Research progress on transdermal drug delivery in the treatment of autoimmune diseases [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2024, 59: 193-199.
- [104] Li JY, Li W, Zhuang LP. Natural biomimetic nano-system for drug delivery in the treatment of rheumatoid arthritis: a literature review of the last 5 years [J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1385123.
- [105] Song XF, Zheng ZY, Ouyang SX, et al. Biomimetic epigallocatechin gallate-cerium assemblies for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15: 33239-33249.
- [106] Dou Y, Li CW, Li LL, et al. Bioresponsive drug delivery systems for the treatment of inflammatory diseases [J]. J Control Release, 2020, 327: 641-666.
- [107] Yi XQ, Zeng WJ, Wang C, et al. A step-by-step multiple stimuli-responsive metal-phenolic network prodrug nanoparticles for chemotherapy [J]. Nano Res, 2022, 15: 1205-1212.
- [108] Wang YD, Niu W, Qu XY, et al. Bioactive anti-inflammatory thermocatalytic nanometal-polyphenol polypeptide scaffolds for MRSA-infection/tumor postsurgical tissue repair [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14: 4946-4958.