白藜芦醇纳米递送系统在肿瘤治疗中多元化释放策略的研究进展

梅雨桐[1,2], 付雨晗[1,2], 佟大鹏[1,2], 李伟男[1,2*], 王艳宏[1,2*]

(1. 黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 北药基础与应用研究教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 白藜芦醇 (resveratrol, Res) 是一种天然存在的非类黄酮多酚, Res在抑制肿瘤生长、转移和增强化疗效果等方面具有显著的治疗潜力。但Res具有口服生物利用度低, 结构不稳定, 体内分布无选择性等限制临床使用的缺点。响应释放纳米递送系统为克服Res以上缺点, 实现体内高效递送与肿瘤区域控制释放提供了相应的解决方案。本文以Res为例, 根据肿瘤内源性生理特点和外源性刺激手段, 综述了目前抗肿瘤药物靶向递送的响应释放手段, 如pH响应、活性氧响应、光响应释放等。通过多元化的释放设计策略, 为抗肿瘤药物在复杂的肿瘤微环境下实现高效、精准的控制释放策略提供了一定的参考, 并为中药抗肿瘤活性成分的个性化、智能化治疗, 提供了新的创新思路与发展方向。

关键词: 白藜芦醇; 抗肿瘤; 内源性刺激响应型释放; 外源性刺激响应型释放; 纳米给药系统

中图分类号: R943 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)03-0767-11

The research progress on the diversified release strategies of resveratrol nano-delivery systems in tumor therapy

MEI Yu-tong[1,2], FU Yu-han[1,2], TONG Da-peng[1,2], LI Wei-nan[1,2*], WANG Yan-hong[1,2*]

(*1. School of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Key Laboratory of Basic and Application Research of Beiyao of the Ministry of Education, Harbin 150040, China*)

Abstract: Resveratrol (Res), a naturally non-flavonoid polyphenol, shows significant therapeutic potential in suppressing tumor growth, metastasis, and enhancing chemotherapy. However, Res has some disadvantages that limit its clinical use, such as low oral bioavailability, structural instability, and non-selective tissue distribution *in vivo*. Stimuli-responsive drug delivery systems can overcome these issues, achieving efficient delivery *in vivo* and controlled release at tumor-site. Based on the endogenous physiological features of tumors and exogenous stimulation methods, this paper uses Res as an example, which reviews the current response release methods for targeted delivery of anti-tumor drugs, such as pH, ROS, and light-responsive strategies, respectively. The diversified release designs offer references for controlled release of anti-tumor drugs in the complex tumor microenvironment. It also provides new ideas and directions for personalized and smart treatment for anti-tumor active ingredients from traditional Chinese medicine.

Key words: resveratrol; anti-tumor; endogenous stimulus-responsive release; exogenous stimulus-responsive release; nano-drug delivery system

收稿日期: 2025-06-23; 修回日期: 2025-08-10.

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 (LH2024H053); 国家自然科学基金资助项目 (82074025).

*通讯作者 Tel: 13204516819, E-mail: wang.yanhong@163.com;

Tel: 15945160339, E-mail: lwnhljucm@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0709

根据国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC 2022) 的最新统计, 在2022年全球新增近2 000万癌症病例, 死亡近970万, 预测到2050年新增癌症病例数将达到3 500万[1]。这一趋势表明, 肿瘤疾病对全球公共卫生造成的负担持续加剧, 同时也是严峻挑战。因此, 开发有效的抗肿瘤治疗药物与肿瘤治疗策略依然是持续的话题。

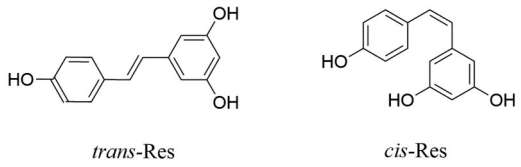
白藜芦醇 (resveratrol, Res) 作为一种天然多酚化合物, 近年来在抗肿瘤治疗领域受到广泛关注。大量的研究表明, Res在抑制肿瘤生长、转移和增强化疗效果等方面具有显著的治疗潜力, 能够通过多种机制对抗肿瘤细胞[2,3]。虽然美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 尚未批准白藜芦醇作为上市药品用于癌症治疗, 但已有研究表明, 自2004年首个Res临床试验以来, 近200项临床试验发现, Res在癌症、心血管疾病、糖尿病、代谢综合征、肥胖、认知功能障碍、炎症性肠病、非酒精性脂肪肝病、关节炎以及认知和神经发育障碍等多种疾病中展现出潜在的健康益处[4]。如在一项针对乳腺癌的研究中, Res被发现能够抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭, 降低雌激素受体阳性乳腺癌患者的复发风险[5]。

尽管如此, Res的临床应用依然受到生物利用度不足、体内外稳定性较差、体内缺乏靶向性等诸多限制。近年来, 纳米递送系统因其能够改善药物的溶解性与稳定性、延长体内循环时间并实现肿瘤靶向富集, 而成为优化Res给药策略的重要方向。靶向纳米递送系统依赖于肿瘤组织的高渗透性和滞留 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应, 利用肿瘤微血管内皮细胞间较大的孔隙和异常血管通透性等因素[6], 促使纳米载体 (如脂质体、胶束、纳米颗粒等) 渗透到肿瘤间质中, 并且因肿瘤淋巴回流受限而避免被快速清除[7], 从而在肿瘤组织中优先积累, 提高药物局部浓度并减少对正常组织的损伤。

在此基础上, 随着递送载体材料和肿瘤生理特点的发展与结合, 发展出的刺激响应型纳米递送策略进一步提升了Res的治疗潜力。通过利用肿瘤微环境状态, 尤其是通过内源性和外源性刺激响应释放纳米递送策略来增强Res生物利用度、释放特性及靶向性, 逐渐成为Res递送领域的重要发展方向。这些递送设计策略不仅可以弥补Res的理化缺点, 还能够通过肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) [如pH值、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、酶活性等] 或外部刺激 (如光照、温度、磁场等) 来实现Res在TME中的可控释放, 提高抗肿瘤疗效[8]。综上, 本文主要阐述基于肿瘤内源性生理特点和外源性刺激, 用以增强Res抗肿瘤作用的纳米递送系统响应释放策略。为突破天然抗肿瘤活性物质的物理化学局限, 提供了纳米递释技术多元化的构建策略。

1 白藜芦醇理化性质及抗肿瘤药理作用机制

Res是一种多酚类化合物, 其化学名称为3,5,4′-三羟基二苯乙烯, 广泛存在于葡萄、虎杖、花生及浆果等天然植物中。其分子式为$C_{14}H_{12}O_3$, 分子质量为228.24 kDa, 其化学结构由两个苯环通过乙烯双键连接构成, 羟基 (-OH) 分布于芳香环上, 存在反式 (*trans*-Res) 和顺式 (*cis*-Res) 两种几何异构体[9](图1)。反式异构体是自然界中的主要存在形式, 也通常显示出比顺式结构更强的生物活性[10]。Res是一种无色针状晶体, 难溶于水, 在水中溶解度约为0.03 mg·mL^{-1}, 口服吸收较差, log*P*值仅为3.1[11]。Res在肝脏和肠道中通过与葡萄糖醛酸结合被硫酸化代谢, 导致其口服生物利用度不足1%。另外, Res在光照、高温、高氧、碱性等条件下容易降解, 超过80%反式结构转化为顺式形式[12]。且Res在pH值高于6.8的环境 (尤其在pH 7.4和37 ℃条件下) 中开始降解[13]。体外研究表明, 超过90%的游离反式Res与人类血浆脂蛋白结合, 影响其在靶组织中的分布和生物活性, 导致Res抗肿瘤治疗效果受限[14]。



trans-Res *cis*-Res

Figure 1 The structural formula of resveratrol (Res)

Res作为一种潜在的多靶点抗肿瘤药物, 可对结肠癌[15]、宫颈癌[16]、胃癌[17]等多种类型癌症发挥抗肿瘤活性。① 在癌变的启动阶段, Res通过清除ROS基团、保护DNA免受损伤和去除抑癌基因的异常甲基化发挥作用, 与正常细胞相比, 肿瘤细胞中某些DNA修复基因和抑癌基因异常甲基化, 最终导致修复基因和抑癌基因在细胞内表达失活, 促进肿瘤发生[18]; ② 在癌变的促进阶段, Res通过其促凋亡和抗炎特性以及通过干扰PI3K/Akt、mTOR、MAPK、Wnt/β-连环蛋白和NF-κB等信号通路抑制细胞增殖产生影响[19]; ③ 在癌变的进展和转移阶段, Res通过抑制基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 以及发挥其抗血管生成和抗迁移的特性, 从而限制肿瘤的生长和转移[20]。大量研究表明, Res可通过多种机制干预癌变的各个阶段, 上述简要提及了Res的部分抗癌机制, 其在癌变不同阶段的干预作用复杂和多样 (图2)。

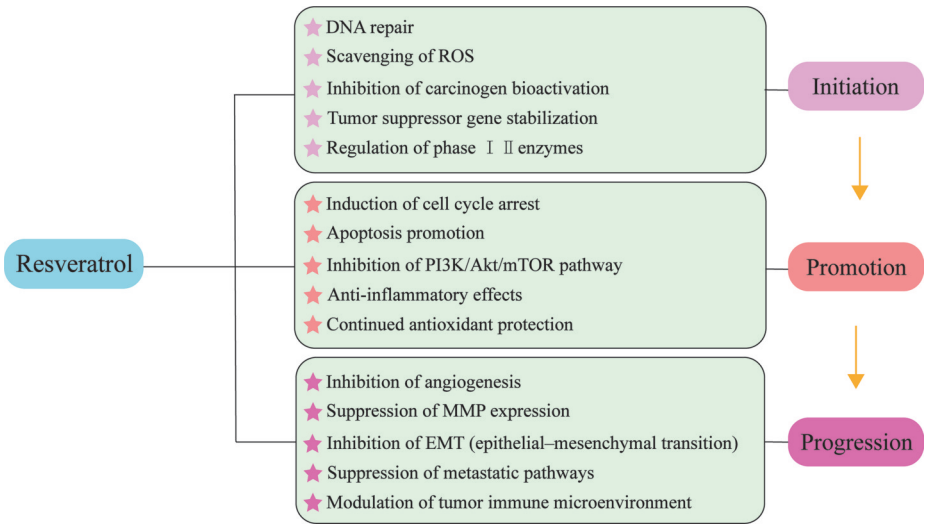


Figure 2 Mechanisms of resveratrol intervention in various stages of carcinogenesis. ROS: Reactive oxygen species; MMP: Matrix metalloproteinase

因此, 为了尽可能发挥Res在肿瘤发展各阶段的多靶点抗肿瘤作用, 同时克服其在体内稳定性差、水溶性低、易被快速代谢等理化缺陷, 利用肿瘤微环境内源性刺激响应、外源性刺激多种触发释药策略与纳米递送技术整合, 实现Res在肿瘤组织中有效释放与蓄积, 是克服Res临床应用限制的有效方案。

2 肿瘤微环境状态

TME由恶性肿瘤嵌入结缔组织或间质中的转化细胞组成, 其包括肿瘤中的所有非癌性宿主细胞, 包括成纤维细胞、内皮细胞、神经元、脂肪细胞、适应性和先天免疫细胞, 以及非细胞成分, 包括细胞外基质和可溶性产物, 如趋化因子、细胞因子、生长因子和细胞外囊泡[21]。肿瘤细胞异常的代谢活动, 使TME呈现出与正常组织显著差异的特征: ① 低pH, 由于肿瘤细胞相对于微血管的显著生长速度, 糖酵解代谢在宏观尺度上占主导地位, 导致乳酸的整体产生和积累。TME中的乳酸积累可以高达50 mmol·L^{-1}, 从而降低了TME的pH值[22]; ② 高水平ROS, 由于异常细胞生长导致代谢增强, 线粒体和Warburg效应作为肿瘤细胞内ROS生成的两个重要来源, 不断推动着氧化应激的产生[23], 原癌基因激活和抑癌基因p53等失活也均会导致ROS增多[24]。此外, TME缺氧会激活缺氧诱导因子等相关基因并影响线粒体功能, 加剧ROS生成[25]; ③ 高水平谷胱甘肽 (glutathione, GSH), 为了抵抗氧化应激引起的损伤, 肿瘤细胞需要较高水平的GSH来维持氧化还原稳态和生存[26], 使细胞免受氧化损伤和蛋白质稳态失调, 并保护肿瘤细胞免于程序性细胞死亡[27]。研究表明, TME中的还原性物质GSH浓度是正常细胞的7～10倍, 而正常细胞中的GSH浓度是细胞外环境的100～1 000倍[28]; ④ 高水平ATP, 糖酵解和氧化磷酸化产生的细胞内ATP以不受调节的方式释放到TME中, 以应对各种细胞应激和诱导细胞死亡的条件, 如缺氧、细胞毒性剂、自噬或膜损伤等[29]; ⑤ 高缺氧状态, 随着肿瘤体积的增加, 血管生成的速度无法完全匹配肿瘤细胞的快速增殖, 无法提供足够的氧气和其他营养物质, 导致TME中缺氧区域的形成[30]。缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factors, HIFs) 是由HIF-α (氧敏感亚基)和HIF-β (构成表达亚基) 组成的蛋白质二聚体。在缺氧状态下, HIFs会被上调, 促进肿瘤的生长和转移[31]; ⑥ 过表达的酶, 缺氧和酸性环境中能够促进肿瘤和间质细胞中特定酶的高表达, 包括蛋白酶、肽酶、脂肪酶等[32]。

正是由于TME的复杂性, 导致传统单一化疗治疗剂量增大、耐药性增强等诸多不佳的抗肿瘤疗效。而与正常细胞相比, TME因能量供需关系、血管系统、生物分子代谢等, 表现出的低pH微环境、高水平ROS和GSH、缺氧状态、过表达酶和高水平ATP等这些异常肿瘤生理特点也利弊参半, 使当前肿瘤治疗策略从传统的以直接杀伤肿瘤细胞为主要目的, 逐渐转变为对TME进行精准治疗的创新策略。基于TME复杂性的生理特点, 利用微环境与正常细胞的差异 (pH、ROS、GSH、ATP、缺氧、酶等), 使用纳米技术递送Res实现TME响应性释药 (图3), 成为了目前肿瘤治疗的优化方案[33,34]。

3 递送Res的肿瘤内源性生理学刺激响应释药纳米系统

传统的非响应型释药的脂质体、胶束、固体脂质纳米粒等纳米递送系统, 在体内的药物释放过程可能会

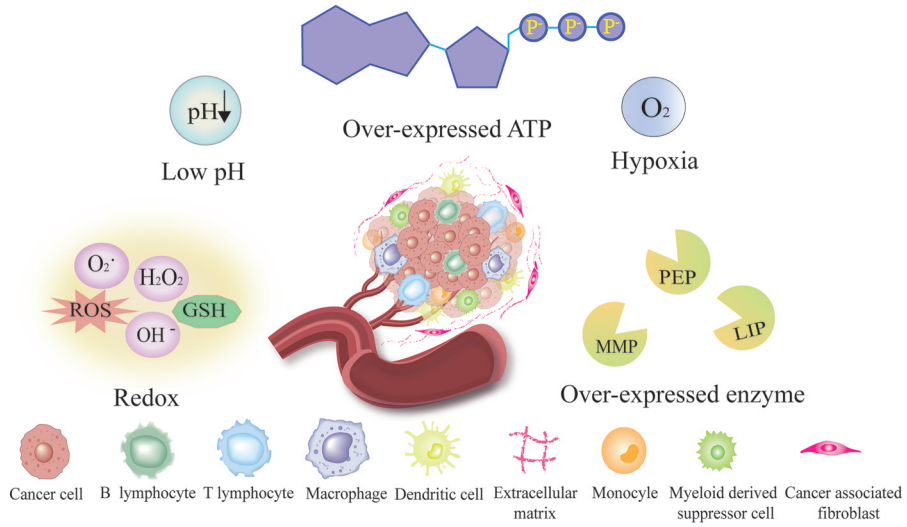


Figure 3 The physiological characteristics of the tumor microenvironment used to trigger drug release. GSH: Glutathione; PEP: Peptidase; LIP: Lipase

受到脂质类型、药物性质以及体内代谢过程等多种因素的影响, 总体上无法像刺激响应释药纳米系统那样, 表现出更强的动态活性。刺激响应释药纳米系统的结构或性质会响应特定生物环境和体内理化因素, 从而实现更精确的药物释放。基于肿瘤生理特点, 刺激响应释药纳米系统可以响应 TME 中的 pH、GSH、ROS、酶、ATP、缺氧等内源性环境 (图 4)。

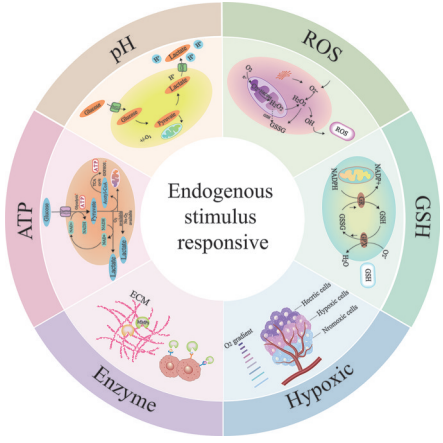


Figure 4 The stimulus response release strategy of endogenous physiological characteristics of tumors. ECM: Extracellular matrix

3.1 pH 响应释放 pH 响应释放主要是基于肿瘤组织和正常组织间 pH 值的巨大差异。健康组织的 pH 值为 7.4, 而 TME 酸化增强, 使 pH 值通常在 6.5～7.2, 肿瘤细胞溶酶体内 pH 值在 4.5～5.5[35,36]。因此, 纳米粒体内转运到酸性环境时, 会通过其材料结构和表面特性的改变来响应 pH。这些变化包括化学键裂解、溶解度变化、解离或表面电荷变换, 以有利于在目标部位释放封装的药物, 而不损伤周围正常组织[37]。目前, 多种纳米技术及材料已被用于 pH 响应释药纳米递送系统, 如脂质体、胶束、水凝胶、微球、树枝状聚合物、无机纳米颗粒、有机–无机杂化纳米颗粒和蛋白质载体等[38]。

Qiu 等[39]以 Res 作为抗肿瘤活性物质, 借助金属有机框架 (metal organic framework, MOFs) 家族中的沸石咪唑酯骨架-90 (zeolitic imidazolate framework-90, ZIF-90) 纳米材料构建了 pH 响应型纳米递药系统。研究发现, ZIF-90 在酸性环境下 (pH = 5.5) 4 h 内能快速释放 Res, 而在中性环境下 (pH = 7.4) 24 h 后也仅约 20% 的 Res 被缓慢释放。这主要归因于 ZIF-90 独特的结构, 它是由金属离子 (Zn、Co 等) 与咪唑配体自组装形成的纳米粒[40], 在酸性条件下 ZIF-90 的咪唑配体上的氮原子易质子化, 会破坏金属–配体配位键的稳定性, 进而导致 ZIF-90 骨架的分解, 使其具备 pH 响应特性, 进而 Res 被迅速释放[41]。解决了 Res 的低水溶性、稳定性差、生物利用度低和靶向性不足等问题, 显著增强了其抗肿瘤效果。

这种基于 pH 差异进行设计的释药策略, 是目前最被广泛利用且持续开发的策略。虽然 pH 响应释药效果显著, 但由于肿瘤组织内 pH 值存在空间异质性, 从肿瘤外围到中心逐渐降低, 且不同类型和阶段的肿瘤 pH 值差异较大。这种异质性可能导致 pH 响应型纳米载体在某些肿瘤区域无法有效释放药物。另外, 许多 pH 响应型纳米载体依赖于内吞作用进入细胞, 并在酸性环境中释放药物。然而, 内吞后的纳米载体可能被溶酶体降解, 导致药物在细胞内的有效释放受限, 从而影响治疗效果[42]。并且部分具有 pH 敏感材料的生理毒性不能忽略, 如含有腙/酰腙键的材料在酸性环境下, 腙键会在体内发生水解, 产生阳离子聚合物残基,

对正常人体组织具有一定的毒性[43]。如聚乙烯亚胺(polyethyleneimine, PEI)可以通过其阳离子性质与负电荷的肿瘤细胞膜相互作用, 增强药物或基因的靶向性。然而, PEI的阳离子性质尤其在高剂量时可能导致细胞膜的破裂, 造成细胞毒性和免疫反应[44]。尽管pH响应型释药纳米递送系统在癌症治疗中具有广阔的应用前景, 仍需克服上述问题, 优化材料和递送设计策略, 以实现更高效、安全的治疗效果。

3.2 GSH响应释放 GSH是生物体中一种重要的还原性物质, 表现出多种生物功能。过度表达的GSH在细胞内以游离的硫醇形式存在, 可以形成高度还原的细胞内微环境[45], 基于GSH响应释放的载体通常含有二硫键和二硒键, 高浓度的GSH可以破坏二硫键、二硒化物和琥珀酰亚胺–硫醚键, 使包封的药物迅速释放[46]。

Res分子结构中含有3个酚羟基, 易发生氧化、光异构化和酯化反应等。Yang等[47]利用Res独特的结构优势, 首次使用Res与3,3′-二硫代二丙酸(3,3′-dithiodipropionic acid, DTPA)进行缩聚反应, 通过结构修饰将Res聚合为主链, 合成了对GSH具有响应性的聚合物(poly-resveratrol, PRes), 不仅提升了其结构稳定性和水溶性, 还保留了其生物活性, 赋予载体一定的抗肿瘤能力。并将PRes与聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)衍生物混合制备成纳米颗粒(PTX@PRes NPs), 用于封装紫杉醇(paclitaxel, PTX)。在含有20 μmol·L^{-1} GSH的模拟血液循环条件下, 60 h内仅约6%的PTX和4%的Res从PTX@PRes NPs中释放, 而在含有10 mmol·L^{-1} GSH的模拟肿瘤细胞内环境中, PRes中的二硫键在高浓度GSH下被还原断裂, 导致60 h内释放出超过86%的PTX和79%的Res。该研究不仅实现了细胞内Res的精准释放, 且通过Res调节了细胞内的氧化还原状态、抑制了耐药相关蛋白的表达, 提高了耐药肿瘤细胞对化疗药物PTX的敏感性。

虽然高GSH可作为递药系统触发释药的有效方法, 但有研究报道, 发现细胞膜表面本身存在着游离巯基(-SH), 这些表面巯基可能与载体系统中的二硫键发生交换反应, 使纳米粒进入细胞前就诱导药物的提前释放或结构解离[48]。此外, 纳米载体在内吞作用后进入内质网等细胞器时, 会提前暴露于高浓度GSH (含量高达2～10 mmol·L^{-1})环境中, 这可能导致二硫键在细胞内过早断裂, 影响药物的胞内释放[49]。因此, 设计GSH响应释药纳米系统时, 需要考虑细胞器对二硫键的影响, 避免药物提早释放。

3.3 ROS响应释放 ROS是指在生物体或自然环境中存在的含氧高度反应性物质的总称。这些物质包括超氧阴离子(O^{2-})、过氧化氢(H_2O_2)和羟基自由基(OH·)等[50]。据计算, TME中的H_2O_2作为内源性ROS含量可达100×10^{-6} mol·L^{-1}, 比正常组织中的水平高约100倍[51]。因此, 肿瘤细胞内大量的ROS, 为触发药物释放提供了有利条件。

Res具有独特的抗氧化和促氧化特性, 能够调节细胞内的氧化还原状态, 并在肿瘤细胞中表现出良好的抗肿瘤效果。然而, 其水溶性差和生物利用度低限制了其临床应用。为此, Gran等[52]开发了一种由亲水性PEG嵌段和疏水性聚己内酯(polycaprolactone, PCL)嵌段组成的ROS响应释药的聚合物胶束。其独特之处在于PEG冠状臂中嵌入硫缩酮(thioketal, TK)连接单元。当胶束暴露于高ROS环境中时, TK连接键氧化裂解, 使PEG冠状部分脱落, 增加胶束通透性, 促进Res释放。对胶质瘤细胞表现出较好的细胞毒性, 显著降低胶质瘤细胞活性。且进一步实验表明当Res被加载到ROS响应的聚合物胶束中与替莫唑胺(temozolomide, TMZ)连用时, 与游离Res联合TMZ治疗相比, 细胞活性进一步降低了10%, 联合指数(combination indices, CIs)分别为0.25和0.44, 可进一步增强TMZ的细胞毒性。通过构建刺激响应型聚合物胶束递送系统, 不仅可以提高Res的水溶性和生物利用度, 还能实现靶向释放, 增强其抗肿瘤效果, 并降低对正常细胞的毒性, 为胶质瘤的治疗提供了新的治疗策略。

TME中特有的高ROS浓度条件, 对ROS响应释药载体在肿瘤治疗中具有较大优势。其能通过其骨架聚合物上的ROS响应基团发生特定的氧化反应, 使得聚合物嵌段发生化学键断裂或疏水到亲水的相变, 进而调控药物释放。避免了非刺激响应释药纳米系统中常见的药物非特异性释放引起的不良反应, 减少了对正常组织细胞的损伤[53,54]。

3.4 其他内源性刺激响应释放纳米系统 肿瘤内源性触发药物释放策略, 除了pH、GSH和ROS等常见机制外, 酶响应、ATP响应和缺氧响应等其他类型的响应系统也显示出巨大的潜力。虽然未见利用这几种响应策略递送Res抗肿瘤的报道, 但作为重要的触发药物释放的手段, 其重要性值得被关注。

酶响应释药系统可通过肿瘤中过表达的某些酶(如基质金属蛋白酶、透明质酸酶、细胞内组织蛋白酶、*β*-葡萄糖醛酸酶和酯酶等), 利用其对特定底物的高度选择性和特异性, 将酯或短肽序列切割, 实现载体的特定断裂, 从而在靶点实现药物的释放[55]。

ATP响应释药系统依赖于肿瘤细胞内较高的ATP水平, 通过ATP介导的纳米系统结构解离释放药物。

与正常组织相比, 肿瘤细胞由于代谢活跃, 胞内ATP水平显著升高 (含量可达1～10 mmol·L^{-1}), 而胞外环境中的ATP浓度较低, 这一内外浓度差异为药物的特异性释放提供了可能。目前已有研究将药物负载于ATP响应性DNA−石墨烯杂化纳米聚集体中, 证实其在肿瘤细胞内能够被快速释放, 并在细胞层面显著增强了抗肿瘤活性[56]。

此外, 基于肿瘤代谢异常构建的缺氧响应系统, 也能在特定微环境下触发药物释放。缺氧是大多数实体恶性肿瘤的显著特征, 它在肿瘤血管生成、转移和耐药中起到关键作用, 增强治疗效果[57]。有研究构建了一种缺氧响应性纳米胶束。其以2-硝基咪唑为关键响应单元。在常氧条件下, 该纳米颗粒结构稳定, 药物释放缓慢; 而在缺氧环境下, 硝基咪唑基团发生还原反应, 转变为亲水性结构, 导致胶束解体并释放载药, 在24 h内可释放约74.4%的药物, 显著抑制肿瘤细胞活力[58]。这些新型内源性响应释放策略不仅提高了药物在肿瘤组织中的富集和生物效应, 同时为高效、低毒的递药系统临床转化提供了新的方向。

4 递送Res的外源性刺激响应释放纳米系统

外源刺激响应释放主要是指在温度、磁场、超声波和光等外加条件的刺激下, 造成递药载体发生解体快速释放药物, 达到智能控释药物的效果[59] (图5)。内源性刺激响应释放纳米系统, 在一些特殊情况下无法克服肿瘤中的生物障碍, 如异常血管结构、高间质液压、致密的细胞外基质和复杂的免疫系统等, 限制了内源性刺激响应系统的渗透和释放效率[60], 而采用外源性刺激响应释药纳米系统通过外部刺激可以在特定时间和部位激活纳米载体, 实现精准的靶部位药物释放, 减少对正常组织的脱靶毒性, 从而确保药物能够以可控的方式实现对肿瘤的靶向、渗透、细胞摄取以及细胞内转运[61]。因此, 外源性刺激响应释放策略被广泛地应用在药物纳米递释系统中。

4.1 光响应释放 光响应释放主要通过光诱导载体结构变化, 发生载体疏水性向亲水性转变、光裂解反应、光响应热效应 (photothermal therapy, PTT) 等实现。光响应型的载体材料主要由光敏聚合物构成, 通常有荧光团、多个芳香环的聚合物 (如聚吡咯和聚苯胺)、碳基纳米颗粒 (如碳纳米管和石墨烯)、金纳米颗粒等[62]。

Melo等[63]开发了一种基于壳聚糖的负载Res的原位注射水凝胶, 用于乳腺癌的光热治疗。Res被稳定包裹在水凝胶内, 可有效避免其在游离状态下受到水解酶与氧化环境的降解。且该水凝胶含有的多巴胺还原氧化石墨烯 (dopamine-reduced graphene oxide, DOPA-rGO), 在近红外光 (near-infrared light, NIR) 808 nm照射下吸收光能并高效转化为热能。DOPA-rGO导致肿瘤组织局部温度升高 ($\Delta T \approx 11.2 \pm 1.4$ ℃), 该升温作用可直接损伤肿瘤细胞, 并且触发水凝胶基质结构松动释放Res。光响应释放的策略避免了Res系统性给药的局限性, 解决其在体内易降解、吸收差的缺陷。

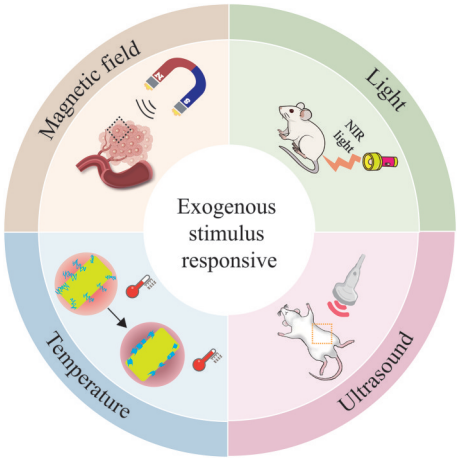


Figure 5 Strategies for the release of exogenous stimulus responses

Res结构中的多个酚羟基位点, 使其具有良好的分子识别与自组装能力, 能够通过配位作用、π-π堆积、氢键及疏水作用等多种非共价相互作用与材料形成超分子结构, 稳定构建成纳米颗粒、薄膜、水凝胶等多种功能性递送平台。除了被包埋于载体内部, Res还可直接作为功能性壳层修饰无机纳米材料表面, 赋予其良好的生物相容性与水溶性, 同时保留其生物活性。Yang等[64]将Res涂覆于金纳米颗粒表面, 制备了Au@Res NFs纳米粒子, 治疗恶性黑色素瘤。该纳米粒子不仅能发挥自身的抗肿瘤活性, 诱导A375肿瘤细胞凋亡 (细胞存活率显著降至31%), 而且与NIR联用, 通过光热治疗进一步降低细胞存活率, 展现协同抗肿瘤治疗效果。

值得注意的是, 短波长光 (如紫外线) 具有较高的能量和效率, 容易被皮肤和受损组织吸收。因此, 短波长光并不适合激发药物释放[65]。相比之下, 长波长光 (例如NIR) 的特点是吸收和散射较低, 在人体组织中的穿透性更好 (约10 cm), 且由于其能量较低而对细胞的损伤较小[66]。根据相关研究, 光敏材料如聚合物、阳离子脂质体、金纳米颗粒、石墨烯和碳纳米管等, 因其良好的光热转换效率, 成为了光热治疗的理想选择[67]。将这些具有光热效应的材料与纳米递送技术结合, 能够实现对药物释放的精确控制。

4.2 温度响应释放 由于肿瘤细胞的快速增殖和异常血管形态, 肿瘤组织的局部温度高于正常组织温度,

这一特点为温度响应释放提供了条件。然而, 这种温度差异相对较小, 不足以直接触发药物的高效释放。因此, 在目前的应用中, 更多的是依靠外源性加热手段来实现温度响应释放。一些亲水性和生物相容性聚合物, 如聚(*N*-异丙基丙酰胺)、聚(*N*-乙烯基己内酰胺) 和聚膦腈或含PEG单甲醚侧链的聚醚[68,69], 主要通过其在特定温度下的相行为变化, 实现对药物释放的精确控制。根据聚合物相转变特性, 主要分为下临界溶解温度 (lower critical solution temperature, LCST) 型和上临界溶解温度 (upper critical solution temperature, UCST) 型两类。LCST型聚合物在温度低于其LCST时呈亲水性, 当温度升高超过LCST时, 聚合物发生疏水性转变, 导致聚合物链收缩, 促进药物释放。UCST型聚合物在温度低于其UCST时, 亲水链段可以与水分子形成氢键, 保持系统稳定, 保持亲水性; 当温度升高超过UCST时, 氢键遭到破坏甚至消失, 聚合物载体的亲水−疏水平衡被打破, 从而触发释药[70]。基于此原理, 温度响应释放策略被利用到药物递送系统中。

Kotta等[71]开发了一种负载Res的温度敏感水凝胶系统用于治疗MCF-7细胞系乳腺癌。该水凝胶使用了具有温度响应释放性能的嵌段共聚物Poloxamer 407。在低温下, Poloxamer 407分子结构中PEG嵌段占主导, 使共聚物在水中溶解; 当温度升高并高于溶胶−凝胶转变温度 (sol-gel transition temperature, Tsol-gel) 后, 疏水性的聚环氧丙烷 (polypropylene oxide, PPO) 嵌段溶剂化能力下降, 导致分子间疏水相互作用增强, 发生溶胶−凝胶转变, 从而形成半固体的凝胶系统。结果证实, 当温度从25升至37 ℃时, 优化的水凝胶在6 h内释放了约80%的Res, 而悬浮液仅释放了(50.89 ± 2.47)%, 显著延长了Res在局部的滞留时间。当Res浓度达到40 μmol·L^{-1}时只有27%的细胞存活, 表现出对MCF-7细胞显著的毒性作用。

然而, 部分温度响应型材料也有其局限性, 如聚(*N*-异丙基丙烯酰胺) 尽管具有良好的温度响应性, 但其在体内的生物降解性较差, 可能导致长期积累, 引发毒性反应[72]。实际上, 不仅限于温度响应释放材料, 许多合成聚合物或纳米材料 (如部分聚合物纳米颗粒[73]、金属纳米粒[74]、碳材料[75]等) 在体内的降解性、生物相容性等尚不明确, 可能引发免疫炎症反应、氧化应激或器官蓄积等问题。因此, 在构建刺激响应释药纳米递送系统时, 研究者越来越倾向于采用多种响应释放机制协同设计策略。

4.3 其他外源性刺激响应释放 磁场和超声这两种外源性刺激具有良好的可控性和空间聚焦能力。磁响应释放是一种非侵入式、穿透力强、可远程控制的外源性触发释药手段。有研究将脂质体技术与水凝胶相结合, 开发出含脂质体的磁响应水凝胶膜, 在外部低磁场 (0.08 T) 作用下, 水凝胶机械形变, 释放其内部的脂质体[76]。另外, 超声响应释放作为疾病治疗中的新型策略, 在某些超声强度下, 超声响应纳米粒等可通过超声波的空化效应, 诱导纳米粒在人体组织液中振荡、破裂, 产生微射流或局部冲击波, 破坏纳米载体结构, 释放药物; 或通过超声波的热效应, 引起局部升温, 触发温敏材料发生相变释放药物[77]。这些外源性刺激释放策略不仅可独立应用, 也可与内源性刺激释放策略联用, 构建多重响应释放纳米递送系统, 从而提升纳米载体的智能性、精准性和治疗效果。但磁场和超声响应释放在Res抗肿瘤递送系统中的探索还未见报道。

5 多重响应释放

尽管内源性和外源性刺激响应释放取得了一定的研究进展, 但在面对复杂的肿瘤微环境时, 往往无法更有效实现药物的靶向性和控制释放。为此, 多种研究逐渐将多种刺激响应策略进行组合设计, 包括内源性与外源性刺激的结合, 不同内源性刺激之间或多种外源性刺激之间的协同设计, 构建多重刺激响应释放纳米递送系统。这些多重响应释放策略不仅通过单一的生物学或物理刺激 (如pH值变化、温度或酶反应) 来控制药物的释放, 还能够利用多个刺激响应进行联动反应, 逐渐成为目前医药领域的研究热点。

Wang等[78]提出了一种基于TME的多重响应系统, 该系统结合了pH、温度等多重信号, 能够精确地在肿瘤区域触发药物释放, 实现靶向治疗。他们通过在壳聚糖 (chitosan, CTS) 修饰的脂质体中加载Res, 显著提升Res在水相中的稳定性与分散性, 并在其表面包覆金纳米壳来实现多重响应释放性能。其中, 金纳米壳赋予了载体NIR吸收能力和光热转化能力, 使其在NIR激光照射下能快速地触发释药, 5 min照射使释药量提升2.4倍, 实现PTT效应。同时, 利用CTS的氨基在肿瘤酸性微环境 (pH 5.0) 发生质子化, 削弱与磷脂的静电相互作用, 24 h释药率达57.6%, 而中性环境仅为20.5%。该联合外源性NIR诱导的光热效应和肿瘤内源性pH差异实现了药物的双重响应释放, 展现出良好的抗肿瘤疗效。体外实验表明, 与单一化疗或光热治疗相比, 该载体在NIR照射下, 使HeLa细胞对载药系统的摄取量提高2.93倍, 细胞存活率仅为18.9%, 对HeLa细胞表现出更高的治疗效果, 具有良好的生物相容性和光热稳定性。

当前研究中常见的多重响应释放组合策略, 除了以上光热/pH响应之外还包括: pH/氧化还原响应、pH/酶响应、ROS/GSH响应、pH/温度响应、超声/pH响应、

磁/热响应等。这些策略往往基于肿瘤微环境中特有的酸性环境、高氧化应激状态、酶的过表达或借助外部刺激 (如光、磁、声) 等进行协同调控。但其设计和制备过程具有挑战性, 多策略之间存在复杂的协调和统一。随着这些策略的不断探索和优化, 在未来为肿瘤治疗带来更多的创新解决方案, 提高治疗效果并降低不良反应。

6 展望与挑战

Res作为一种具有广谱抗肿瘤活性的天然多酚类化合物, 能够通过调控多条信号通路发挥抗氧化、抗炎、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤增殖与转移等作用。然而, 为克服其溶解度差、生物利用度低、稳定性差以及组织分布缺乏选择性的缺点, 进一步提高Res的疗效和释放精准性, 刺激响应释放策略被广泛应用于纳米递药系统中。通过内源性刺激响应 (pH值、温度、氧化还原等)、外源性刺激响应 (光照、温度、超声、磁场等) 的设计能够响应特定生理或物理刺激的“智能”载体, 使药物释放可以在特定环境中被激活, 实现可控的治疗效果。

近年来大量研究表明, 包括Res在内的天然多酚类化合物, 例如姜黄素[79]、槲皮素[80]、木犀草素[81]等, 也被证明具有明确的抗肿瘤活性, 也同样受限于水溶性差、生物利用度低、稳定性差以及非靶向分布等问题, 严重限制了其临床应用潜力。除前述以Res为代表的多酚类化合物刺激响应释放策略外, 多酚还可依托其独特的生理和化学活性进行自身结构修饰, 从而进一步丰富和补充纳米递送系统的多元化刺激响应释放体系。如多酚化合物中普遍含有多个酚羟基和邻苯二酚结构, 不仅赋予其天然的抗氧化和还原能力, 还能与金属离子 (如Fe^{3+}、Mn^{2+}) 形成稳定的金属−酚类络合网络 (metal-phenolic networks, MPNs), 该网络对酸性pH、GSH等具有敏感性, 常用于构建酸响应、还原响应或酶响应型等纳米平台, 展现出优异的刺激响应性[82,83]。通过与TME响应性释放机制与外源性刺激策略整合, 可实现多维调控, 从而显著提升其在肿瘤微环境中的释放效率和治疗效果[84]。同时, 多酚中酚羟基的存在可以与各种聚合物 (如PEG、PEI等) 相互作用形成氢键, 提升递送系统稳定性与刺激响应能力[85]。

尽管现有的刺激响应释放纳米递送系统, 可以部分解决天然化合物递送和释放过程中的问题, 但在适应复杂的TME仍具有挑战性。首先, 目前刺激型响应释放纳米递送系统的开发和测试过度依赖于体外或动物实验, 然而人类和动物之间存在基本生理差异, 很容易导致临床应用失败; 其次, 局部生物刺激具有高度异质性, 并在疾病进展的不同阶段发生动态变化, 这种异质性为个体化治疗提供了潜在的机会, 但也对临床转化提出了重大考验[86,87]; 最后, 纳米递送系统一直以来基于EPR效应的靶向原理, 也出现了新的研究发现, 使其受到了挑战[88,89]。未来, 随着对肿瘤独特生物信号的深入研究, 探索新的释放策略或机制仍将是持续的话题。

作者贡献: 梅雨桐负责文献检索、图片绘制、撰写论文; 付雨晗、佟大鹏协助参与文章修改; 王艳宏、李伟男负责指导论文撰写、修改、审校与定稿。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74: 229-263.

[2] Zarrabi A, Zabolian A, Bishayee A, et al. Resveratrol augments doxorubicin and cisplatin chemotherapy: A novel therapeutic strategy [J]. Curr Mol Pharmacol, 2023, 16: 280-306.

[3] Yang MD, Sun Y, Zhou WJ, et al. Resveratrol enhances inhibition effects of cisplatin on cell migration and invasion and tumor growth in breast cancer MDA-MB-231 cell models *in vivo* and *in vitro* [J]. Molecules, 2021, 26: 2204.

[4] Brown K, Theofanous D, Britton GR, et al. Resveratrol for the management of human health: How far have we come? A systematic review of resveratrol clinical trials to highlight gaps and opportunities [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25: 747.

[5] Hu CY, Liu Y, Teng MY, et al. Resveratrol inhibits the proliferation of estrogen receptor-positive breast cancer cells by suppressing EZH2 through the modulation of ERK1/2 signaling [J]. Cell Biol Toxicol, 2019, 35: 445-456.

[6] Alavi M, Hamidi M. Passive and active targeting in cancer therapy by liposomes and lipid nanoparticles [J]. Drug Metab Pers Ther, 2019. DOI: 10.1515/dmpt-2018-0032.

[7] Attia MF, Anton N, Wallyn J, et al. An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites [J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71: 1185-1198.

[8] Chang D, Ma YY, Xu XX, et al. Stimuli-responsive polymeric nanoplatforms for cancer therapy [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 707319.

[9] Zhang LX, Li CX, Kakar MU, et al. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112164.

[10] Nawaz W, Zhou ZQ, Deng S, et al. Therapeutic versatility of resveratrol derivatives [J]. Nutrients, 2017, 9: 1188.

[11] Li CH, Wang Z, Lei H, et al. Recent progress in nanotechnology-based drug carriers for resveratrol delivery [J]. Drug Deliv, 2023, 30: 2174206.

[12] Stervbo U, Vang O, Bonnesen C. A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine [J]. Food Chem, 2006, 101: 449-457.

[13] Radeva L, Yoncheva K. Resveratrol-a promising therapeutic agent with problematic properties [J]. Pharmaceutics, 2025, 17: 134.

[14] Robinson K, Mock C, Liang D. Pre-formulation studies of resveratrol [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2015, 41: 1464-1469.

[15] Brockmueller A, Buhrmann C, Moravejolahkami RA, et al. Resveratrol and p53: How are they involved in CRC plasticity and apoptosis? [J]. J Adv Res, 2024, 66: 181-195.

[16] Sarita P, Shubhasmita M, Amrita S, et al. Shifting of cell cycle arrest from the S-phase to G2/M phase and downregulation of EGFR expression by phytochemical combinations in HeLa cervical cancer cells [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 36: e22947.

[17] Dong QH, Zheng AX, Zhai H, et al. Resveratrol mediated the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by modulating the PI3K/Akt/P53 signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 723: 150186.

[18] Gao D, Herman JG, Guo MZ. The clinical value of aberrant epigenetic changes of DNA damage repair genes in human cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7: 37331-37346.

[19] Bhal S, Das B, Sinha S, et al. Resveratrol nanoparticles induce apoptosis in oral cancer stem cells by disrupting the interaction between β-catenin and GLI-1 through p53-independent activation of p21 [J]. Med Oncol, 2024, 41: 167.

[20] Wang HX, Jia RZ, Lv TL, et al. Resveratrol suppresses tumor progression *via* inhibiting STAT3/HIF-1α/VEGF pathway in an orthotopic rat model of non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 7057-7063.

[21] Xiao Y, Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. Pharmacol Ther, 2021, 221: 107753.

[22] Yu XN, Yang J, Xu J, et al. Histone lactylation: From tumor lactate metabolism to epigenetic regulation [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20: 1833-1854.

[23] Arfin S, Jha NK, Jha SK, et al. Oxidative stress in cancer cell metabolism [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10: 642.

[24] Weinberg F, Ramnath N, Nagrath D. Reactive oxygen species in the tumor microenvironment: An overview [J]. Cancers (Basel), 2019, 11: 1191.

[25] Nakamura H, Takada K. Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions [J]. Cancer Sci, 2021, 112: 3945-3952.

[26] Park Y, Jeong EM. Glutathione dynamics in the tumor microenvironment: A potential target of cancer stem cells and T cells [J]. Int J Stem Cells, 2024, 17: 270-283.

[27] Jiang YL, Glandorff C, Sun MY. GSH and ferroptosis: Side-by-side partners in the fight against tumors [J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13: 697.

[28] Fu LH, Wan YL, Qi C, et al. Nanocatalytic theranostics with glutathione depletion and enhanced reactive oxygen species generation for efficient cancer therapy [J]. Adv Mater, 2021, 33: e2006892.

[29] Valentina V, Clara AS, Francesco VD. Extracellular ATP: A feasible target for cancer therapy [J]. Cells, 2020, 9: 2496.

[30] Liao CH, Liu XJ, Zhang C, et al. Tumor hypoxia: From basic knowledge to therapeutic implications [J]. Semin Cancer Biol, 2023, 88: 172-186.

[31] Tao JX, Yang G, Zhou WC, et al. Targeting hypoxic tumor microenvironment in pancreatic cancer [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14: 14.

[32] Wang YJ, Deng TT, Liu X, et al. Smart nanoplatforms responding to the tumor microenvironment for precise drug delivery in cancer therapy [J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 6253-6277.

[33] Das SS, Bharadwaj P, Bilal M, et al. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for drug delivery, imaging, and theragnosis [J]. Polymers (Basel), 2020, 12: 1397.

[34] Wang LF, Wang JH, Ke G, et al. Research progress on mechanism and nanodelivery system of active components in traditional Chinese medicine in regulating tumor microenvironment [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2025, 56: 2547-2558.

[35] Thomas RG, Surendran SP, Jeong YY. Tumor microenvironment-stimuli responsive nanoparticles for anticancer therapy [J]. Front Mol Biosci, 2020, 7: 610533.

[36] He QY, Chen J, Yan JH, et al. Tumor microenvironment responsive drug delivery systems [J]. Asian J Pharm Sci, 2020, 15: 416-448.

[37] Shinn J, Kwon N, Lee SA, et al. Smart pH-responsive nanomedicines for disease therapy [J]. J Pharm Investig, 2022, 52: 427-441.

[38] Ding H, Tan P, Fu S, et al. Preparation and application of pH-responsive drug delivery systems [J]. J Control Release, 2022, 348: 206-238.

[39] Qiu GL, Cai LD, Li G, et al. Res@ZIF-90 suppress gastric cancer progression by disturbing mitochondrial homeostasis [J]. Transl Oncol, 2025, 51: 102179.

[40] Marčec J, Ristić A, Logar NZ. New insights into ZIF-90 synthesis [J]. Molecules, 2024, 29: 3731.

[41] Lin TT, Qin T, Jiang SS, et al. Anti-inflammatory and anti-biotic drug metronidazole loaded ZIF-90 nanoparticles as a pH responsive drug delivery system for improved pediatric sepsis management [J]. Microb Pathog, 2023, 176: 105941.

[42] AlSawaftah NM, Awad NS, Pitt WG, et al. pH-responsive nanocarriers in cancer therapy [J]. Polymers (Basel), 2022, 14: 936.

[43] Chu SL, Shi XL, Tian Y, et al. pH-responsive polymer nanomaterials for tumor therapy [J]. Front Oncol, 2022, 12: 855019.

[44] Casper J, Schenk SH, Parhizkar E, et al. Polyethylenimine (PEI) in gene therapy: Current status and clinical applications [J]. J Control Release, 2023, 362: 667-691.

[45] Liu P, Hao L, Liu M, et al. Glutathione-responsive and-exhausting metal nanomedicines for robust synergistic cancer therapy [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1161472.

[46] Fu YH, Sun JL, Yang CY, et al. Diversified nanocarrier design to optimize glucose oxidase-mediated anti-tumor therapy: Strategy and progress [J]. Int J Biol Macromol, 2025, 306: 141581.

[47] Yang L, He J, Tao Z, et al. GSH-responsive poly-resveratrol based nanoparticles for effective drug delivery and reversing multidrug resistance [J]. Drug Deliv, 2022, 29: 229-237.

[48] Torres AG, Gait MJ. Exploiting cell surface thiols to enhance cellular uptake [J]. Trends Biotechnol, 2012, 30: 185-190.

[49] Pillow TH, Sadowsky JD, Zhang DL, et al. Decoupling stability and release in disulfide bonds with antibody-small molecule conjugates [J]. Chem Sci, 2017, 8: 366-370.

[50] Wang JS, Wu ZY, Zhu M, et al. ROS induced pyroptosis in inflammatory disease and cancer [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1378990.

[51] Yang N, Xiao WY, Song XJ, et al. Recent advances in tumor microenvironment hydrogen peroxide-responsive materials for cancer photodynamic therapy [J]. Nanomicro Lett, 2020, 12: 271-289.

[52] Gran ER, Lotocki V, Zhang QC, et al. Human astrocytes and astrocytoma respond differently to resveratrol [J]. Nanomedicine (Lond), 2021, 37: 102441.

[53] Hu DR, Li YC, Li R, et al. Recent advances in reactive oxygen species (ROS) -responsive drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer [J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14: 5106-5131.

[54] Cheng YY, Jiao XY, Xu TL, et al. Free-blockage mesoporous anticancer nanoparticles based on ROS-responsive wetting behavior of nanopores [J]. Small, 2017, 13: 1701942.

[55] Zeng HM, Zhang YR, Liu NY, et al. Stimulus-responsive nanodelivery and release systems for cancer gene therapy: Efficacy improvement strategies [J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 7099-7121.

[56] Mo R, Jiang TY, Sun WJ, et al. ATP-responsive DNA-graphene hybrid nanoaggregates for anticancer drug delivery [J]. Biomaterials, 2015, 50: 67-74.

[57] Liu L, Yu JY, Liu Y, et al. Hypoxia-driven angiogenesis and metabolic reprogramming in vascular tumors [J]. Front Cell Dev Biol, 2025, 13: 1572909.

[58] Zhu MZ, Ren G, Guo JQ, et al. Hypoxia-responsive nanomicelle based on 2-nitroimidazole for tumor treatment through chemotherapy and modulation of the tumor redox microenvironment [J]. ACS Appl Nano Mater, 2024, 7: 12452-12465.

[59] Raza A, Rasheed T, Nabeel F, et al. Endogenous and exogenous stimuli-responsive drug delivery systems for programmed site-specific release [J]. Molecules, 2019, 24: 1117.

[60] Yang Y, Zeng WW, Huang P, et al. Smart materials for drug delivery and cancer therapy [J]. View, 2020, 2: 20200042.

[61] Wang XY, Li C, Wang YG, et al. Smart drug delivery systems for precise cancer therapy [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12: 4098-4121.

[62] Son J, Yi G, Yoo J, et al. Light-responsive nanomedicine for biophotonic imaging and targeted therapy [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 138: 133-147.

[63] Melo BL, Lima-Sousa R, Alves CG, et al. Chitosan-based injectable *in situ* forming hydrogels containing dopamine-reduced graphene oxide and resveratrol for breast cancer chemo-photothermal therapy [J]. Biochem Eng J, 2022, 185: 108529.

[64] Yang TY, Ren H, Zhang W, et al. Resveratrol-coated gold nanoflowers for CT imaging and apoptosis/photothermal synergistic therapy of malignant melanoma [J]. ACS Omega, 2023, 8: 34629-34639.

[65] Kang WR, Liu YW, Wang WP. Light-responsive nanomedicine for cancer immunotherapy [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13: 2346-2368.

[66] Zhao YB, He P, Yao JY, et al. pH/NIR-responsive and self-healing coatings with bacteria killing, osteogenesis, and angiogenesis performances on magnesium alloy [J]. Biomaterials, 2023, 301: 122237.

[67] Cui XM, Ruan QF, Zhuo XL, et al. Photothermal nanomaterials: A powerful light-to-heat converter [J]. Chem Rev, 2023, 123: 6891-6952.

[68] Hossain MS, Zhang Z, Ashok S, et al. Temperature-responsive nano-biomaterials from genetically encoded farnesylated disordered proteins [J]. ACS Appl Bio Mater, 2022, 5: 1846-1856.

[69] Reyhaneh S, Mahsan KD, Mandana O, et al. Different applications of temperature responsive nanogels as a new drug delivery system mini review [J]. Pharm Dev Technol, 2023, 28: 21-22.

[70] Korpanty J, Wang C, Gianneschi NC. Upper critical solution temperature polymer assemblies *via* variable temperature liquid phase transmission electron microscopy and liquid resonant soft X-ray scattering [J]. Nat Commun, 2023, 14: 3441.

[71] Kotta S, Aldawsari HM, Badr-Eldin SM, et al. Thermosensitive hydrogels loaded with resveratrol nanoemulsion: Formulation optimization by central composite design and evaluation in MCF-7 human breast cancer cell lines [J]. Gels, 2022, 8: 450.

[72] Chatterjee S, Hui PC, Kan CW. Thermoresponsive hydrogels and their biomedical applications: Special insight into their applications in textile based transdermal therapy [J]. Polymers (Basel), 2018, 10: 480.

[73] Shi W, Fuad ARM, Li YH, et al. Correction: Biodegradable polymeric nanoparticles increase risk of cardiovascular diseases by inducing endothelium dysfunction and inflammation [J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21: 92.

[74] Barik P, Mondal S. Immunomodulatory effects of metal nanoparticles: Current trends and future prospects [J]. Nanoscale, 2025, 17: 10433-10461.

[75] Li Y, Xu ZJ, Qi ZJ, et al. Application of carbon nanomaterials to

enhancing tumor immunotherapy: Current advances and prospects [J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 10899-10915.

[76] Luís P, Castelo FF, Filipa P, et al. Magnetic-responsive liposomal hydrogel membranes for controlled release of small bioactive molecules-an insight into the release kinetics [J]. Membranes (Basel), 2023, 13: 674.

[77] Tehrani Fateh S, Moradi L, Kohan E, et al. Comprehensive review on ultrasound-responsive theranostic nanomaterials: Mechanisms, structures and medical applications [J]. Beilstein J Nanotechnol, 2021, 12: 808-862.

[78] Wang ML, Liu YP, Zhang XW, et al. Gold nanoshell coated thermo-pH dual responsive liposomes for resveratrol delivery and chemo-photothermal synergistic cancer therapy [J]. J Mater Chem B, 2017, 5: 2161-2171.

[79] Chen Y, Lu Y, Lee RJ, et al. Nano encapsulated curcumin: And its potential for biomedical applications [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 3099-3120.

[80] Li XR, Qi L, Zhang XW, et al. Quercetin and nano-derivatives: Potential and challenges in cancer therapy [J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 6701-6720.

[81] Shang JL, Yang J, Deng QM, et al. Nano-scale drug delivery systems for luteolin: Advancements and applications [J]. J Mater Chem B, 2023, 11: 11198-11216.

[82] Tang ZM, Huang ZJ, Huang YS, et al. Nanomedicine's shining armor: Understanding and leveraging the metal-phenolic networks [J]. J Nanobiotechnol, 2025, 23: 158.

[83] Shan CY, Cui XM, Gao ZL, et al. Metal-phenolic network-coated nanoparticles as stabilizers for the engineering of Pickering emulsions with bioactivity [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, 16: 27988-27997.

[84] Xie WS, Guo ZH, Zhao LY, et al. Metal-phenolic networks: Facile assembled complexes for cancer theranostics [J]. Theranostics, 2021, 11: 6407-6426.

[85] Ren JL, Kong RX, Gao YJ, et al. Bioinspired adhesive coatings from polyethylenimine and tannic acid complexes exhibiting antifogging, self-cleaning, and antibacterial capabilities [J]. J Colloid Interface Sci, 2021, 602: 406-414.

[86] Zhang GQ, Zhang XJ, Dong QX, et al. Stimuli-responsive drug delivery systems for enhanced melanoma immunotherapy [J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 6789-6816.

[87] Liu Y, Zhang YC, Li HK, et al. Recent advances in the bench-to-bedside translation of cancer nanomedicines [J]. Acta Pharm Sin B, 2025, 15: 97-122.

[88] Sindhwani S, Syed AM, Ngai J, et al. The entry of nanoparticles into solid tumours [J]. Nat Mater, 2020, 19: 566-575.

[89] Belyaev IB, Griaznova OY, Yaremenko AV, et al. Beyond the EPR effect: Intravital microscopy analysis of nanoparticle drug delivery to tumors [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2025, 219: 115550.