

基于聚多巴胺特性构建的肿瘤靶向药物递送系统的研究进展

苏玉培¹, 潘昊², 刘丹丹³, 王家辉¹, 丁平田^{1*}, 潘卫三^{1*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳 110036;
3. 辽宁科技学院生物医药与化学工程学院, 辽宁 本溪 117004)

摘要: 聚多巴胺 (polydopamine, PDA) 是受到贻贝中黏附蛋白启发而合成的一种新型聚合物, 其具有良好的生物相容性、优异的光热转换性能、黏附性与高化学反应性和多重药物释放响应机制等天然优势, 在肿瘤靶向药物递送系统中得到了广泛的应用。本综述就近年来基于 PDA 构建的药物递送系统在肿瘤靶向中的应用进行了总结, 以期构建更合理、更有效的基于 PDA 的多功能协同肿瘤治疗平台提供参考。

关键词: 聚多巴胺; 药物递送系统; 肿瘤; 纳米粒; 药物制剂

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)01-0025-11

Advances in polydopamine-based drug delivery systems for tumor targeting

SU Yu-pei¹, PAN Hao², LIU Dan-dan³, WANG Jia-hui¹, DING Ping-tian^{1*}, PAN Wei-san^{1*}

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang 110036, China; 3. School of Biomedical & Chemical Engineering, Liaoning Institute of Science and Technology, Benxi 117004, China)

Abstract: Polydopamine (PDA) is a novel type of polymer synthesized inspired by adhesion proteins in mussels. It has been widely used in tumor-targeting drug delivery systems due to its natural advantages such as good biocompatibility, excellent photothermal conversion performance, adhesion, high chemical reactivity and multiple drug release response mechanisms. This review summarizes the applications of PDA-based tumor-targeting drug delivery in recent years, hoping to provide references for designing a more reasonable and effective PDA-based multifunctional collaborative tumor therapy platform.

Key words: polydopamine; drug delivery system; neoplasm; nanoparticle; pharmaceutical preparation

癌症是导致人类死亡的主要原因之一, 也是延长人们预期寿命的重要障碍^[1]。化疗 (chemotherapy, CT) 是一种被人们广泛接受的治疗恶性肿瘤的方法, 但化疗药物在体内的非靶向运输往往会导致药物在非肿瘤部位不必要的积累, 从而可能导致严重的不良反应和

多重耐药性^[2]。另外, 有些化合物具有良好的抗癌活性, 但由于水溶性差、毒性大和不稳定等问题限制了其临床使用。幸运的是, 利用纳米药物递送技术可以将药物靶向递送至肿瘤部位, 减少药物对非靶部位的暴露, 提高了抗癌药物的安全性和有效性^[3]。近年来兴起的诊断和治疗一体化、光疗和化疗协同治疗等联合治疗方式已经被证明其疗效远大于单一的化疗模式, 这为纳米药物载体的设计提供了新的思路, 引起了人们的研究兴趣^[4,5]。因为用于构建多功能药物递送载体的纳米材料存在着功能有限、基因修饰困难和生物相容性差等不足, 所以制备的药物递送载体常常工艺

收稿日期: 2021-08-06; 修回日期: 2021-09-28.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82073794); 辽宁省自然科学基金资助计划面上项目 (2021-MS-310); 辽宁省高等学校创新人才项目 (LR2020028).

*通讯作者 Tel: 86-24-43520533, E-mail: pppwwwsss@163.com;

Tel: 86-24-43520515, E-mail: dingpingtian@qq.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-1151

复杂和载药量低,阻碍了其在药剂学领域的应用。

聚多巴胺 (polydopamine, PDA) 是一种多功能的新型仿生材料,具有良好的生物相容性、优异的光热转换性能、黏附性与高化学反应性和多重药物释放响应机制等天然优势,通过自聚合反应不仅可以形成 PDA 纳米粒,还提供了一种简单而通用的材料表面功能化方法,能够在各种无机和有机材料表面生成薄膜涂层,从而可以获得多种多功能纳米粒,自 2007 年首次被报道后,已被广泛应用于构建肿瘤靶向药物递送系统^[6]。因此,本综述介绍了 PDA 的制备方法和在构建药物递送系统中的优势,并对 4 种基于 PDA 构建的常见纳米载体在肿瘤靶向药物递送系统方面的应用进行了总结,以期开发基于 PDA 的肿瘤靶向药物递送载体提供一定的研究思路。

1 PDA 的制备及其在构建药物递送系统中的优势

1.1 PDA 的制备

目前制备 PDA 的方法主要有电聚合法、酶氧化法和溶液氧化法,其中溶液氧化法因其反应条件简单、成本低廉、易于放大制备而应用最为广泛,其反应为多巴胺 (dopamine, DA, 图 1) 单体在 $\text{pH} > 7.5$ 的碱性溶液中自发氧化聚合,溶液颜色由无色变为深棕色^[7,8]。由于 PDA 的反应位点及反应所涉及的作用力较多,其复杂结构组成和自聚合反应的分子机制目前尚未被充分研究,目前人们普遍认可的理论为 PDA 是通过非共价自组装和共价聚合两种不同的途径形成的^[9,10]。溶剂、温度、 pH 、氧化剂、DA 的浓度和反应时间等关键因素会影响 PDA 的形貌、膜厚度和反应速率,因此可以通过改变这些条件获得理想性状的 PDA 纳米粒^[11]。由于构建不同类型的载体所用的方法及材料有所不同,具体的制备方法将在下文介绍 4 种基于 PDA 构建的常用载体时分别予以说明。

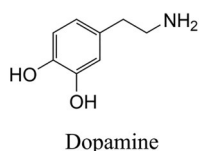


Figure 1 The structural formula of dopamine

1.2 PDA 在构建药物递送系统中的优势

1.2.1 良好的生物相容性 为了避免药物载体进入机体后产生系统毒性,其生物相容性显得尤为重要。PDA 具有良好的血液相容性,无明显溶血现象,对 A549 和 HeLa 人源细胞系没有急性毒性,MC3T3-E1 和 PC12 鼠源细胞系可以在 PDA 涂层表面正常贴附生长,从细胞层面证明了 PDA 的安全性^[12-14]。由于生物体内环境

复杂,还需评价 PDA 对于机体是否具有潜在毒性。半数致死剂量 (median lethal dose, LD_{50}) 是评价药物急性毒性的指标,PDA 纳米粒空白载体的大鼠 LD_{50} (静脉注射) 为 $483.95 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,95% 置信区间为 $400.22\sim 585.19 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。另外,通过检测肝功能的关键生化指标未发现肝损伤,全血检查证明 PDA 对血红素的生理调节和机体的免疫反应无干扰,表明 PDA 对于机体的毒性很低^[15]。

药物递送的载体材料在体内需要及时进行生物降解,否则长期滞留容易引起严重的不良反应。PDA 纳米粒在过氧化氢 (H_2O_2) 的作用下会失去紫外吸收,并且伴随有褪色的现象,而机体内还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶广泛存在于吞噬细胞和很多器官中,能够产生 H_2O_2 这种内源性分子,这说明 PDA 在体内是可以生物降解的^[15,16]。然而,PDA 在体内的详细降解机制及降解产物尚不明确,有待进一步系统研究。

1.2.2 优异的光热转换性能 光热疗法 (photothermal therapy, PTT),顾名思义,是一种依靠光热转换材料在近红外光 (near infrared, NIR) 照射下肿瘤组织局部产生足够的热量来消融癌细胞的治疗方法,其以非侵入性和局部性的特点在过去的几十年里受到了广泛的关注和研究^[17,18]。在光热治疗时肿瘤细胞温度达到 $42\sim 43\text{ }^\circ\text{C}$ 后开始产生光热损伤^[19],但想有效消融每一个癌细胞,肿瘤组织的中心温度需要达到 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 以上,这样形成的温度梯度能够确保肿瘤边缘部位同样达到治疗需要的温度,因此选择光热转换效率高的光热剂对于实现光热疗效最大化十分重要^[20,21]。

摩尔消光系数是评价光热性能的指标之一,能够表示 PDA 对于 NIR 的吸收能力,PDA 的摩尔消光系数为 $7.3\times 10^8 \text{ cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$,虽然这个值略低于卟啉纳米囊泡 ($\approx 10^9 \text{ cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$),但仍高出许多 PTT 试剂,如硒化铜、碳纳米管和孔雀石绿等^[15,22]。此外,PDA 还具有高达 40% 的光热转换效率,能够将吸收的 NIR 高效地转化为热能,这是因为它具有良好的光稳定性和可忽略不计的共振光散射的优点,能够在 NIR 照射下 (60 min, 808 nm , $2 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$) 保持结构形态稳定并且光热转换的能量损失很小。在体内外实验中,由 PDA 制备成的平均直径为 70 nm 的纳米球在给予 NIR 照射后能够有效消融肿瘤细胞和组织,而单独照射 NIR 或给予 PDA 制备的纳米粒时,肿瘤细胞均能存活,证明了 PDA 在 PTT 领域的潜在应用价值。此外,光热效应除了杀死癌细胞外,还能产生声波,声波可以被探测并转换为成像信号,这就是光声成像 (photoacoustic imaging, PAI)^[23]。因此,PDA 对于 NIR 的强吸收能力可以用于 PAI 领域,

为肿瘤诊断提供一种新的成像方式。

1.2.3 黏附性和高化学反应性 目前人们普遍认为 PDA 中大量共存的邻苯二酚和氨基是导致其对几乎所有无机或有机基质材料表面都具有强大的黏附力的主要原因,但其确切的黏附机制目前尚不清楚^[6,24]。PDA 纳米载体能够在水中稳定保存数月,并且无团聚现象,即使分散于 10% 的血清溶液中 24 h 后其紫外吸收也几乎无任何变化,说明其具有良好的胶体稳定性,因此其可以利用 PDA 的自聚合反应在易团聚的基质纳米材料(碳纳米管、金纳米粒和磁性纳米粒等)表面黏附沉积一层薄膜,形成壳核结构,提高纳米粒在水溶液中的分散性^[15,25,26]。

更重要的是,以巯基或氨基封端的分子可以通过迈克尔加成或席夫碱反应与 PDA 表面的邻苯二酚或氨基相连,实现对 PDA 的功能化修饰^[27]。另外,PDA 的邻苯二酚结构单元能与很多金属离子如 Gd^{3+} 、 Mn^{2+} 和 Fe^{3+} 进行螯合(图 2),可作为核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的纳米探针,不仅可以在治疗前检测肿瘤组织的位置和大小,而且可以对治疗过程进行监测,在肿瘤诊断治疗学上有广阔的应用前景^[28]。PDA 作为药物载体而言,抗肿瘤药物如多柔比星(doxorubicin, DOX)、紫杉醇(paclitaxel, PTX)、喜树碱和姜黄素等的芳香骨架能与 PDA 中丰富的芳香环通过 π - π 堆积的相互作用而吸附在 PDA 表面,在生理条件下能够稳定地装载药物,药物泄露较少,当到达肿瘤细胞内部后能够在溶酶体的酸性条件下开始释放药物,表现出 PDA 强大的药物递送潜力^[29]。

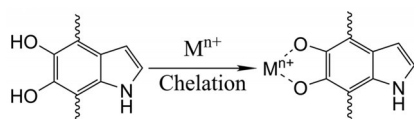


Figure 2 The schematic diagram of chelation of polydopamine (PDA) with metal ions (just one reaction unit of PDA is shown)

1.2.4 多重药物释放响应机制 化疗药物在肿瘤部位的有效释放是治疗的前提,而 PDA 作为一种具有多种刺激响应型释药机制的药物递送载体材料,能够响应 NIR 的外源性刺激,以及 pH 和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的内源性刺激,保证药物在血液循环中稳定存在于纳米载体中,当纳米粒被肿瘤细胞摄取后实现药物的智能释放。

虽然健康组织和肿瘤细胞的细胞内 pH 值相似,但肿瘤细胞外 pH 值低于正常组织。在正常组织和血液中,细胞外的 pH 值在 7.4 左右。快速生长的肿瘤细胞通常具有较高的代谢速率,缺氧和高糖酵解活性是实

体瘤的共同特征,以乳酸为主的酸性代谢产物将在瘤细胞外间质蓄积,同时血流灌注不良阻碍了物质交换,导致肿瘤细胞外的 pH 值会降低至 6.5~6.9^[30,31]。当纳米粒依赖肿瘤的高通透性和滞留效应到达肿瘤组织后,纳米粒需通过内涵体-溶酶体途径运输进入细胞,内涵体和溶酶体的 pH 分别会低至 5.5~6.0 和 4.5~5.0^[32]。PDA 表现出两性离子性,这是因为 PDA 含有大量的氨基和酚羟基,在低 pH 时,由于氨基的质子化作用带正电;在高 pH 时,由于酚基的脱质子化作用而带负电,这将会对带电药物分子的吸附和释放产生影响^[33]。因此,利用 PDA 和药物的电荷性质可以用于设计肿瘤微环境 pH 响应释放药物的纳米递送系统,使药物在血液循环中能够稳定存在于递送载体中,在肿瘤酸性环境下将药物释放出来,如在 pH 7.4 的条件下 PDA 通过 π - π 堆积作用装载 DOX,在酸性条件下 PDA 和 DOX 的氨基质子化,增大了 DOX 的溶解度,从而释放药物^[34]。此外,通过透射电子显微镜还发现在酸性条件下 PDA 层会逐渐脱落,介质会逐渐变为棕色,且随着介质酸性的增加而加快,可能会影响药物与 PDA 的相互作用^[35,36]。

细胞内的主要氧化活性物质是活性氧(reactive oxygen species, ROS),包括单线态氧、羟基自由基、超氧阴离子和 H_2O_2 等。在正常生理条件下,生物体内的 ROS 保持在较低的平衡水平,维持着细胞正常的生长凋亡,但肿瘤细胞由于受到致癌刺激、代谢活性增加和线粒体功能障碍等因素的影响,表现出细胞内 ROS 含量增加的氧化应激状态^[37,38]。 H_2O_2 是氧代谢的重要产物,也是细胞氧化应激的重要标志,其在肿瘤微环境中的浓度是正常组织的 100 倍^[39,40]。肿瘤细胞内较高水平的 ROS 也会激活细胞内抗氧化体系以维持细胞内氧化还原稳态,促进肿瘤细胞存活。GSH 是细胞中最丰富的内源性抗氧化剂,过量的 GSH 可以清除具有细胞毒性的 ROS,肿瘤组织中 GSH 的浓度是正常组织的至少 4 倍^[41,42],因此肿瘤组织内高浓度的 GSH 可作为纳米载体释放药物的内源性刺激因子。Jiang 等^[43]将 PDA 与 GSH 溶液进行孵育后发现,随着 PDA 的浓度提高和孵育时间的延长,GSH 的浓度在逐渐降低,并且当向载药 PDA 纳米粒中加入 GSH 后药物释放量明显增加。Hao 等^[44]通过液相色谱-质谱法分析了 PDA 和 GSH 处理后的质谱图,观察到 GSH 处理 PDA 后的质谱图中可以找到原 PDA 的吸收峰,但明显增加了一些其他质荷比的峰吸收,这证实了 GSH 可以破坏 PDA 的聚合状态,扰乱 PDA 和药物的相互作用,从而实现肿瘤细胞内高 GSH 响应的药物释放。

当温度升高时,药物与 PDA 之间通过芳香区的

π - π 堆积非共价相互作用力将会被破坏,因此可以借助PDA的光热效应有效地触发药物释放^[45,46]。此外,通过观察开关激光器前后的药物释放曲线,可以发现NIR照射能够显著引起药物的突释,即使经过多次照射,热触发的药物突释现象依旧明显,因此可以实现特定时间点和要求剂量的个性化治疗^[47]。

2 基于PDA构建的药物递送系统在肿瘤靶向中的应用

靶向制剂从药物递送策略上可分为三大类:被动靶向、主动靶向和物理化学靶向^[48,49]。虽然PDA自身对肿瘤组织或细胞并无直接的靶向作用,但其却是实现装载化疗药物、造影剂和光热剂等诊疗物质,以及修饰靶向基团的关键载体材料。因此,对基于PDA构建的常见的纳米药物递送系统(PDA纳米球、PDA介孔纳米粒、PDA包被的纳米粒、PDA纳米胶囊,图3)及其应用进行总结与归纳(表1)^[50-62],有助于了解PDA在构建药物的肿瘤靶向递送中所发挥的作用及优势。

2.1 PDA纳米球

在50 °C有氧的环境下,多巴胺在NaOH溶液中通过自组装反应一定时间,而后经过高速离心回收产物、水洗、低速离心除去大颗粒的后处理即可得到粒径均匀的PDA实心纳米球(polydopamine nanospheres, PDANP)^[63,64]。根据制备方式的不同可将PDANP分为两种:一种为首先制备出PDA空白实心球状载体,然后通过载药或者二次修饰从而达到被动或主动靶向的目的;另一种为将原料药或合成的前体药物与DA混

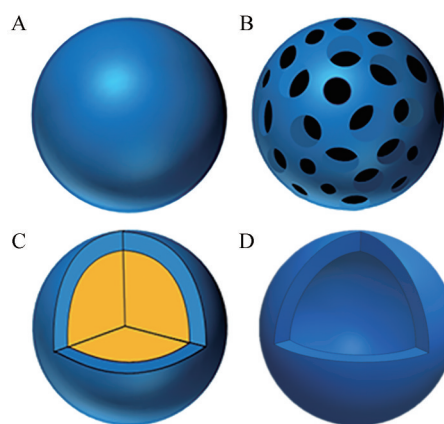


Figure 3 Schematic diagram of four common PDA-based nanoparticles. A: PDA nanospheres; B: Mesoporous PDA nanoparticles; C: PDA-coated nanoparticles; D: PDA nanocapsules

合后再进行PDA自聚合反应^[65,66]。两种制备方式均不复杂,区别在于第一种制备方式中的原料药或配体修饰均是在PDANP的外表面进行的,因为PDA的含量较高,所以在应用于PTT时的光热疗效更高,但其载药量受限于有限的表面积;后者的混合载药方式能够提高载药量,同时能够减轻由高强度PTT引起的对于皮肤和周围健康组织的损坏,更好地平衡PTT-CT的协同作用,但混合载药过程中药物是否会降解或参与PDA自聚合反应需进行后续验证。

在肿瘤的药物递送领域,因为PDANP表面能够同时负载金属离子造影剂、化疗药物、光热剂或光敏剂,

Table 1 Some examples of drug-loaded PDA-based nanoparticles. SN38: 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin; Rhod123: Rhodamine123; IR: Infrared radiation; BSA: Bovine serum albumin; Rh: Rhodium nanoparticles; SPIO: Superparamagnetic iron oxide; PLGA: Poly(lactic-co-glycolic acid); PEI: Polyethyleneimine; PEG: Polyethylene glycol; DOX: Doxorubicin; ICG: Indocyanine green; MPDA: Mesoporous polydopamine nanoparticles; CT: Chemotherapy; PTT: Photothermal therapy; MRI: Magnetic resonance imaging; US: Ultrasound imaging; FA: Folic acid; HA: Hyaluronic acid; PAI: Photoacoustic imaging; Ce6: Chlorin e6; PDT: Photodynamic therapy; PDAC: Polydopamine nanocapsules

Type	Nanoparticle	Drug/loading content	Therapy	Ref.
PDA nanospheres	PDA-PEG/DOX	DOX (33%)	CT-PTT	[50]
	PDA-PEG/SN38	SN38 (10.6%)		
	PDA-Rhod-DOX	DOX (4.4%)	CT-PTT	[51]
	PDA-ICG-PEG/DOX (Mn)	Rhod123 (8.9%) DOX (-) ICG (-)	CT-PTT/MRI-IR	[52]
Mesoporous polydopamine nanoparticles	MPDA-Pt-BSA/Ce6/DOX	DOX (18.2%) Ce6 (36.1%)	CT-PTT-PDT	[53]
	MPDA-PEG-PTX	PTX (15%)	CT-PTT	[54]
	Ce6-Rh@MPDA	Ce6 (-)	PTT-PDT/PAI-fluorescence imaging	[55]
	Sorafenib@MPDA-SPIO	Sorafenib (28.6%)	CT-PTT/MRI-IR	[56]
PDA-coated nanoparticles	MoSe2@ICG-PDA-HA	ICG (25.8%)	PTT-PDT/IR	[57]
	PB@PDA@PEG-FA-DOX	DOX (36%)	CT-PTT/MRI-IR	[58]
	Mn ²⁺ -PDA@DOX/PLGA	DOX (4.7%)	CT-PTT/MRI-IR	[59]
PDA nanocapsule	FA-PEI-PDAC/DOX	DOX (-)	CT	[60]
	PDAC@DOX	DOX (53.16%)	CT-PTT/US-IR	[61]
	PDAC-thiolated poly(methacrylic acid)-DOX	DOX (-)	CT	[62]

加之 PDA 的光热转换能力,所以在诊疗一体化的协同治疗领域相比其他材料构建的纳米粒有着一材多用的独特优势。Dong 等^[52]开发了一种 PEG 修饰并同时装载吲哚菁绿 (indocyanine green, ICG)、DOX 和 Mn^{2+} 的 PDANP 的多功能载体 [PDANP-ICG-PEG/DOX(Mn)]。ICG 为美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的 NIR 染料,可作为光热剂或光敏剂,可应用于 PTT 和光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT)。与游离的 ICG 相比,载体中的 ICG 吸收峰从 780 nm 红移至 800 nm,光稳定性明显增强。DOX 通过 π - π 堆积和疏水相互作用负载至纳米粒上,载药量高达 150% (DOX/PDA, w/w)。PDA 表面残留的酚羟基可以螯合 Mn^{2+} ,在 T1 加权的 MRI 中提供了强烈的对比度。在小鼠肿瘤模型中,与各自的单一治疗方式相比, MRI 引导的 PTT-CT 联合治疗取得了显著的协同治疗效果。为了纳米载体在血液中能够保持稳定和实现长循环,避免被网状内皮系统识别和吞噬,常采用 mPEG-SH、mPEG-NH₂ 或 PEG 的其他形式对 PDANP 进行化学修饰,以增加纳米粒的胶体稳定性,防止粒子的聚集^[67,68]。经 PEG 化的纳米粒在水、NaCl 和 PBS 溶液中显示出了极好的稳定性,24 h 后没有任何沉淀。

除了 PTT 外, PDT 是另一种非侵入性的光介导疗法,作用机制为递送至肿瘤组织中的光敏剂在特定波长的光源照射下被激活,被激发的光敏剂分子与周围组织中的氧气作用生成细胞毒性物质—单线态氧,从而杀死肿瘤细胞^[69,70]。此时 PDA 在构建的纳米载体中的主要作用为负载光敏剂和化疗药物,如 Yan 等^[71]利用 PDANP 先后装载微管聚合抑制剂诺考达唑和光敏剂以实现诊断成像与 PDT-CT 协同治疗的目的。所用的光敏剂为 $ZnPc(TAP)_4^{12+}$,由酞氰化锌 ($ZnPc$) 和 12 个二甲氨基基团 (TAP) 合成,其强烈的荧光信号可使其成为一种有效的探针,可以用于成像定位荷瘤小鼠的肿瘤位置,其 NIR 照射波长为 680 nm,在照射过程中因 PDA 和 $ZnPc(TAP)_4^{12+}$ 的 NIR 照射波长不同而无法产生光热效应,因此在选择光敏剂时可以考虑其照射的波长能够同时发挥 PDA 的光热响应作用,从而实现 PDT-PTT 的协同治疗效果。

目前所研究的 PDANP 大多通过 π - π 堆积的方式进行载药,尽管所制备的 PDANP 有所差异,并且所载化疗药物也不同,在不给予 NIR 照射的情况下,药物在 pH 7.4 的生理条件下 24 h 内的累积释放度不超过 40%,在内涵体或溶酶体 pH 5.0~6.0 之间的酸性细胞器环境中不超过 80%;当给予 NIR 照射后能进一步促进两种 pH 条件下的释放,值得注意的是, NIR 对于 pH

5.0~6.0 条件下的药物释放促进作用更加显著^[50,52,72]。此外,还有一种载药方式为将前体药物通过酸性 pH 敏感键连接到 PDA 表面,使药物在生理环境下能够保持稳定,在到达肿瘤细胞后断裂敏感键,从而释放药物。Zhang 等^[73]将喜树碱的前体药物通过 pH 敏感的硅醚键以酰胺化的方式连接到 PDA 表面,该纳米粒的载药量为 24.7%,在 pH 7.4 和 5.0 的条件下,12 h 后药物分别释放了 22.1% 和 91.8%,从中可以发现这种载药方式比通过 π - π 堆积载药的释药速度更快,能够发挥更大的疗效,但其制备过程更加复杂,目前此类研究尚不多见。

2.2 PDA 介孔纳米粒

PDANP 自身的载药量不高,尤其当其同时装载多种药物时,会出现每种药物的载药量都比单独载药量低的竞争现象,因此 PDANP 在多模态治疗方面的应用受到了限制,而 PDA 介孔纳米粒 (mesoporous polydopamine nanoparticles, MPDA) 的出现很好地解决了这个问题。MPDA 的制备方法为以三嵌段共聚物 Pluronic F127 (EO₁₀₆PO₇₀EO₁₀₆) 和 1,3,5-三甲苯 (1,3,5-trimethylbenzene, TMB) 作为有机模板,溶于乙醇和水的混合物中,随后加入 Tris-HCl 缓冲盐溶液和 DA 后聚合反应一定时间,离心后经乙醇和丙酮多次萃取除去产物中的模板即可^[74],其中富 π 电子的 TMB 通过与 PDA 强烈的 π - π 堆积相互作用是形成 MPDA 的因素,通过改变 TMB 和 Pluronic F127 的质量比即可制备出理想直径和孔径大小的介孔纳米粒。与 PDANP 相比,MPDA 中的孔隙显著提高了纳米粒的表面积,从而增加了载药量,Xing 等^[75]设计的 MPDA 以 DOX 为化疗药物,并且通过 π - π 堆积和疏水相互作用力在其表面修饰了药物外排抑制剂聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯,以抑制逆转肿瘤细胞的多重耐药性,增强肿瘤细胞对 DOX 的敏感性。该纳米粒的载药量为 2 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$,明显高于 PDANP 的 DOX 载药量 (52~660 $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$),但因为介孔结构的原因导致了该纳米粒的光热转换效率为 12.8%。

从结构上看,MPDA 类似于介孔二氧化硅纳米粒 (mesoporous silica nanoparticles, MSNs),两者均具有高比表面积、高载药量和表面可功能化修饰的特点^[76]。相比而言,MPDA 的生物相容性更好,制备条件和表面靶头修饰更为简单,并且与药物间的作用力使其在生理条件下的药物释放损失更小,载体本身还可以发挥 PTT 和 PAI 的作用。Wu 等^[77]用 MPDA 来装载具有 H⁺ 和 H₂O₂ 响应的羰基锰 [$Mn_2(\text{CO})_{10}$, 缩写为 MnCO],制备了 MnCO@MPDA 纳米粒,用于 MRI/PAI 引导的 CO 和光热联合治疗。该纳米粒在 pH 7.4 的模拟血液中 24 h 内释放量小于 5%,显示了 MPDA 对 MnCO 的高效

递送效率。MnCO@MPDA 通过被动靶向在肿瘤组织中蓄积后, MnCO 可与肿瘤富集的 H₂O₂ 发生类芬顿反应, 原位释放 CO 气体, 产生抗癌作用, 但不引起严重的全身不良反应。在肿瘤的酸性 pH 和过 H₂O₂ 的条件下, Mn²⁺ 逐渐释放, MRI T1 信号强度也随之增加, 同时纳米粒的光热转换效率约为 40%, 使其具有良好的 PTT-MRI/PAI 性能, 这种双模态成像可以更方便地追踪药物在体内的分布和指导光热治疗最合适的时间。体内外实验表明, CO 和光热联合治疗优于单一的治疗模式, 长期观察无肿瘤复发的迹象。此外, 通过考察 MPDA 与 MSNs 对人脐静脉血管内皮细胞骨架形成的影响及细胞毒性, 发现 MPDA 的生物相容性更好, 体现了 PDA 比 MSNs 更加广阔的应用前景。

为了进一步减小 MPDA 在到达肿瘤组织之前的药物早释, 可将其与刺激响应性门控系统结合, 如将相变材料 1-十四醇填充到 MPDA 的孔道, 作为药物释放的温敏门控, 在 NIR 激光的照射下 1-十四醇由固态转变为液态, 实现在肿瘤位点的按需释药^[78]。Yang 等^[79] 设计了一种用全氟戊烷 (perfluoropentane, PFP) 封装的载有 DOX 的 MPDA 纳米载体, 该纳米粒具有 45.6% 的光热转换效率, 可用于 PTT-PAI。PFP@MPDA-DOX 在 NIR 照射时会引起 PFP 的液-气相转变, 被封装的药物开始释放, 同时会导致气泡的产生, 可以作为超声成像 (ultrasound imaging, US) 的造影剂, 实现双模态成像, 充分发挥了 PFP 的门控及成像功能。当 PFP@MPDA-DOX 在 pH 7.4 和 5 的条件下 24 h 后药物释放量少于 13% 和 26.4%, 当给予 NIR 照射后在 pH 7.4 和 5 的条件下 24 h 后药物释放量为 45.6% 和 79.3%, 这说明 NIR 对于药物释放是决定作用, 而酸性 pH 起到促进作用, 证明了 PFP 的智能门控作用。

2.3 PDA 纳米胶囊

相比于其他基于 PDA 构建的纳米粒, PDA 纳米胶囊 (polydopamine nanocapsules, PDAC) 结构的优势在于其中空结构非常有利于 US, 无需再额外负载造影剂, 同时也比 PDANP 的表面积大, 有利于提高载药量^[80]。Zhang 等^[61] 制备的 MPDA@DOX 的 DOX 载药量为 53.16%, 同时其 US 表现出了明显强烈的信号, 并且显示出了浓度依赖性的 US 信号趋势。PDAC 采用模板法制备, 可分为软模板法和硬模板法, 原理均为在室温有氧的条件下将模板分散于溶有 DA 的 10 mmol·L⁻¹ Tris-HCl 缓冲液 (pH 8.5) 中, 剧烈搅拌使其反应一定时间后使 PDA 沉积于模板表面, 然后利用溶剂选择性地溶解模板材料^[6,81]。

硬模板法是指以固体纳米粒 (CaCO₃、SiO₂ 和聚苯乙烯等) 作为模板进行制备 PDAC, 其优势为固体颗粒

的稳定性和单分散性, 可以更好地控制最终纳米粒的形状和大小, 然而硬模板法需要使用酸或者有机溶剂去溶解模板, 容易对 PDA 的性质产生影响^[82-84]。软模板法的出现解决了这一问题, Cui 等^[85] 首次利用二甲基二乙氧基硅烷 (dimethyldiethoxysilane, DMDDES) 在氨水溶液中水解和部分缩合形成单分散稳定的乳状液滴, 所得的 DMDDES 乳滴直接作为沉积 PDA 的软模板, 采用一步界面聚合法制备了单分散的 PDAC, 用乙醇洗涤 2 次即可去除乳液模板, 无需使用刺激性化学试剂。Zhuang 等^[86] 采用软模板法制备出了直径为 200 nm 的 PDAC, 其光热转换效率为 40.43%, 略高于相同直径的 PDANP (37.14%)。PDAC 以 DOX 为模型药物, 在 pH 7.4 的生理条件下 24 h 内仅释放了 16%, 在 NIR 照射下达到 18%; 在 pH 5.0 的模拟肿瘤细胞条件下, DOX 在 24 h 内释放约 35.1%, 比生理 pH 条件下的释放速度快 2 倍以上, 给予 NIR 照射后释放量最终达到 45%, 说明药物释放具有 pH 响应性和 NIR 响应性。该系统在体外和体内实验中均被证明可有效消融肿瘤。此外, 由于其中空结构和高光热转换效率, PDAC 光声信号强度比相同粒径的 PDANP 对照组高出 2 倍以上, 这项研究展示了 PDAC 作为一种新型治疗诊断剂的巨大潜力。

2.4 PDA 包被的纳米粒

PDA 包被的纳米粒的制备方法为在室温有氧的条件下, DA 在 10 mmol·L⁻¹ Tris-HCl 缓冲液 (pH 8.5) 中自发沉积在纳米粒表面形成一层 PDA 薄膜, 离心取沉淀后再重分散即可^[6]。PDA 对几乎所有类型的基质表面都具有强大的黏附力的性质极大地拓宽了其他载体材料的应用范围, 通过包覆所需的功能材料可以实现多模态诊断成像和联合治疗的目的。PDA 包被的纳米粒能将药物先包封于内部, 而后在 PDA 表面进行靶向配体修饰, 此举能将载药和化学修饰分离, 既能赋予纳米粒主动靶向的功能, 同时在血液循环中减小复杂的生理环境对于药物性质的干扰, 在构建复杂的纳米载体方面具有显著优势。

PDA 包被的纳米粒中的 PDA 可作为药物释放的门控, 在血液循环中减少药物的早期释放, 当纳米粒进入肿瘤细胞后触发 pH 和 GSH 刺激下的双响应释药行为。Du 等^[87] 利用 PDA 包覆负载 DOX 的 MSNs 构建了 pH 和 GSH 双敏感的新型控释纳米载体 MSNs-DOX@PDA, 角蛋白 (keratin) 通过 Fe³⁺ 介导的配位作用包覆在 MSNs-DOX@PDA 的外部, 制成 MSNs-DOX@PDA@keratin 纳米粒。其中 keratin 具有生物可降解性和生物相容性, 能够有效地避免免疫反应和过敏反应。MSNs-DOX@PDA@keratin 纳米粒在 pH 5.0 的条件下

50 h内 DOX 累积释放量为 26.7%, 是 pH 7.4 条件下释药量的 2.7 倍; 在 pH 5.0 和 $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ GSH 的条件下, DOX 的释放量为 41.9%, 是 pH 5.0 时的 1.57 倍。这说明在生理条件下 PDA 涂层会堵塞 MSNs 的孔隙, 阻止药物释放, 而在酸性条件下能够逐渐脱落, 从而释放药物。因此, PDA 是实现药物在肿瘤细胞内智能释放的理想药物递送载体。

虽然 PDA 并不具有肿瘤靶向的特异性, 但可以通过对 PDA 表面修饰透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 和叶酸 (folic acid, FA) 等众所周知的肿瘤标志物, 在不改变纳米粒整体生物分布的情况下增加纳米粒与肿瘤细胞过表达的受体或特定分子的相互作用, 从而显著增加递送到肿瘤细胞的药物数量^[88]。Cheng 等^[89]在载有 DOX 的 MSNs 表面包覆 PDA 后引入了 PEG-FA (记为 MSNs-DOX@PDA-PEG-FA), 以提高纳米粒的靶向效率。体外药物释放实验表明, 在 pH 7.4、5.6 和 2.0 的条件下 MSNs-DOX 的药物释放量始终大于 MSNs-DOX@PDA 和 MSNs-DOX@PDA-PEG-FA, 说明了 PDA 涂层能够有效抑制药物的释放, DOX 释放呈 pH 依赖性, 随着酸性的增强而加快。体内外实验证明, MSNs-DOX@PDA-PEG-FA 的对肿瘤细胞和组织的靶向作用明显大于 MSNs-DOX@PDA。值得注意的是, MSNs-DOX@PDA 和 MSNs-DOX@PDA-PEG-FA 的药物释放曲线无显著差异, 说明 FA 的修饰对药物释放无影响。然而有研究利用 HA 修饰 PDA 包被的纳米粒, 其中发现 HA 会延缓药物的释放, 这说明 PDA 表面的化学修饰可能会影响 PDA 与药物间的相互作用力和其理化性质, 因此在设计药物递送系统时应注意考察在 PDA 表面修饰后对纳米粒的影响^[90]。由于迈克尔加成和席夫碱反应的条件比较温和, 抗体、多肽、核酸适配体等在有机溶剂或反应条件下不稳定的靶头也可以容易地连接到 PDA 表面而不丧失其生物活性^[91]。

在多模式联合治疗肿瘤方面, PDA 包被的纳米粒除了可以像其他 PDA 纳米粒一样装载光敏剂和光热剂外, 还可以通过包被其他传统纳米粒改善其固有缺点, 实现增效作用。Cao 等^[92]利用 PDA 包覆 ICG 和铂纳米粒, 解决了高反应性铂纳米粒因粒径极小 (10 nm 以内) 而易被泌尿系统清除的问题, 被肿瘤细胞摄取后能够催化过表达的 H_2O_2 转化为 O_2 , 缓解缺氧环境, 提高了 O_2 依赖的 PDT 疗效, 同时 PDA 和 ICG 在 NIR 照射下发挥 PTT 作用, 从而更好地发挥 PTT-PDT 协同治疗的作用。Zeng 等^[93]用中空介孔 MnO_2 包覆光敏剂二氢卟吩 e6 (chlorin e6, Ce6), 进一步涂覆叶酸功能化的 PDA, 可以实现 MRI 引导的 PTT-PDT 联合治疗, 其中 MnO_2 在酸性和 H_2O_2 环境中迅速降解为 Mn^{2+} 和 O_2 , 前

者可以用于 MRI 成像, 后者可以极大地缓解肿瘤缺氧, 增强 Ce6 的 PDT 疗效。因此 PDA 拓宽了更多传统纳米粒在药物递送系统中的应用, 所设计的纳米递送平台有望实现更高效的联合治疗效果。

一些特殊的物理化学方法也可以实现靶向给药, 如可利用 PDA 的黏附性对铁、镍、钴等金属及其氧化物等磁性物质进行包覆, 在体外局部磁场的引导下将纳米粒定向富集于肿瘤部位, 实现磁性靶向, 以减轻药物对机体的系统毒性^[94]。Li 等^[95]开发了一种以 Fe_3O_4 为核心, 聚多巴胺包覆后将透明质酸和甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 的偶联物连接到 PDA 表面的 PTT-CT 纳米平台 (Fe_3O_4 @PDA@HA-MTX)。 Fe_3O_4 是经 FDA 批准的能够用于体内 MRI 的显像剂, 此外还可用于肿瘤的磁性靶向药物递送, 快速地将纳米粒运输和富集到肿瘤部位, 从而最大限度地减少在血液循环期间带来的不良反应。通过化学反应将 MTX 与 HA 偶连, 具有双重靶向作用, 能够进一步提高肿瘤靶向效率。PDA 作为负载 DOX 的多功能外壳, 用以同时实现药物的控释和 PTT, 因为药物装载于 PDA 表面, 因此释放曲线和 PDANP 类似。为了验证纳米粒的磁靶向性, 纳米载体装载了作为荧光探针的 ICG, 无论是 NIR 荧光成像还是 MRI 的结果都证实了施加恒定磁场后 Fe_3O_4 @PDA@HA-MTX 在肿瘤部位的积累显著增强。在体内 PTT 实验中 12 h 时给予 NIR 照射, Fe_3O_4 @PDA/DOX@HA-MTX 施加恒定磁场前后的温度分别升到了 42 和 46 $^\circ\text{C}$, 也印证了磁靶向的肿瘤富集作用。体内药效学实验显示给予制剂 2 周后, Fe_3O_4 @PDA/DOX@HA-MTX+NIR 组和 Fe_3O_4 @PDA/DOX@HA-MTX+NIR+磁场组均会将小鼠肿瘤完全消除, 并且后者肿瘤消除速度更快, 因此 PDA 通过包被磁性纳米粒可实现物理靶向的目的。

3 总结与展望

综上所述, PDA 是一种制备简单又可一物多用的载体材料, 在构建纳米载体中发挥着关键的桥梁作用, 能够将多种功能分子或基团通过 PDA 自聚合反应、共价修饰、 π - π 堆积和氢键等作用力有机地结合在一起, 从而实现“1+1 > 2”的协同治疗效果, 在药物靶向递送和多模式协同治疗方面具有巨大的发展潜力。

虽然对于 PDA 的研究和应用已经取得了很多成果, 但仍有一些问题需要去解决。首先, PDA 的自聚合反应机制和体内的降解过程非常复杂, 有待进一步分析验证; 其次, 临床研究发现多种药物联用可以降低用药剂量, 同时能够起到减毒增效的作用, 由于不同药物的性质各异, 难以在一个反应中同时定量装载多种药物; 最后, 在制备 PDA 包被的纳米粒时, 如果内核结

构是需先载药的部分(如MSNs),则应该注意在进行PDA包覆和表面修饰的反应过程中是否有药物泄漏的情况。相信在后续的不断研究中,PDA在肿瘤靶向药物递送方面会有更加广阔的应用前景。

作者贡献: 潘昊和刘丹丹负责论文的选题和思路设计;苏玉培和王家辉负责该综述的调研与撰写;丁平田和潘卫三负责论文的指导和审阅。

利益冲突: 本论文所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-249.
- [2] Xue Y, Gao Y, Meng F, et al. Recent progress of nanotechnology-based theranostic systems in cancer treatments [J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18: 336-351.
- [3] Bae YH, Park K. Targeted drug delivery to tumors: myths, reality and possibility [J]. *J Control Release*, 2011, 153: 198-205.
- [4] Qin SY, Cheng YJ, Lei Q, et al. Combinational strategy for high-performance cancer chemotherapy [J]. *Biomaterials*, 2018, 171: 178-197.
- [5] Liu Y, Miyoshi H, Nakamura M. Nanomedicine for drug delivery and imaging: a promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles [J]. *Int J Cancer*, 2010, 120: 2527-2537.
- [6] Lee H, Dellatore SM, Miller WM, et al. Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings [J]. *Science*, 2007, 318: 426-430.
- [7] Liu Y, Ai K, Lu L. Polydopamine and its derivative materials: synthesis and promising applications in energy, environmental, and biomedical fields [J]. *Chem Rev*, 2014, 114: 5057-5115.
- [8] Zhang M, Zhang L, Chen Y, et al. Precise synthesis of unique polydopamine/mesoporous calcium phosphate hollow Janus nanoparticles for imaging-guided chemo-photothermal synergistic therapy [J]. *Chem Sci*, 2017, 8: 8067-8077.
- [9] Cheng W, Zeng X, Chen H, et al. Versatile polydopamine platforms: synthesis and promising applications for surface modification and advanced nanomedicine [J]. *ACS Nano*, 2019, 13: 8537-8565.
- [10] Hong S, Na YS, Choi S, et al. Non-covalent self-assembly and covalent polymerization co-contribute to polydopamine formation [J]. *Adv Funct Mater*, 2012, 22: 4711-4717.
- [11] Batul R, Tamanna T, Khaliq A, et al. Recent progress in the biomedical applications of polydopamine nanostructures [J]. *Biomater Sci*, 2017, 5: 1204-1229.
- [12] Ho CC, Ding SJ. The pH-controlled nanoparticles size of polydopamine for anti-cancer drug delivery [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2013, 24: 2381-2390.
- [13] Ku SH, Ryu J, Hong SK, et al. General functionalization route for cell adhesion on non-wetting surfaces [J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 2535-2541.
- [14] Madhurakkat Perikamana SK, Lee J, Lee YB, et al. Materials from mussel-inspired chemistry for cell and tissue engineering applications [J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16: 2541-2555.
- [15] Liu Y, Ai K, Liu J, et al. Dopamine-melanin colloidal nanospheres: an efficient near-infrared photothermal therapeutic agent for *in vivo* cancer therapy [J]. *Adv Mater*, 2013, 25: 1353-1359.
- [16] Cave AC, Brewer AC, Narayanapanicker A, et al. NADPH oxidases in cardiovascular health and disease [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2006, 8: 691-728.
- [17] Kondareddy C, Kamali ML, Saji U, et al. Multifunctional inorganic nanoparticles: recent progress in thermal therapy and imaging [J]. *Nanomaterials*, 2016, 6: 76.
- [18] Liu Y, Bhattarai P, Dai Z, et al. Photothermal therapy and photoacoustic imaging *via* nanotheranostics in fighting cancer [J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48: 2053-2108.
- [19] Xie X, Shao X, Gao F, et al. Effect of hyperthermia on invasion ability and TGF- β 1 expression of breast carcinoma MCF-7 cells [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25: 1573-1579.
- [20] Hsiao CW, Chuang EY, Chen HL, et al. Photothermal tumor ablation in mice with repeated therapy sessions using NIR-absorbing micellar hydrogels formed *in situ* [J]. *Biomaterials*, 2015, 56: 26-35.
- [21] Zhang C, Bu W, Ni D, et al. A polyoxometalate cluster paradigm with self-adaptive electronic structure for acidity/reducibility-specific photothermal conversion [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 8156-8164.
- [22] Lovell JF, Jin CS, Huynh E, et al. Porphyrin nanovesicles generated by porphyrin bilayers for use as multimodal biophotonic contrast agents [J]. *Nat Mater*, 2011, 10: 324-332.
- [23] Nie L, Chen X. Structural and functional photoacoustic molecular tomography aided by emerging contrast agents [J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 43: 7132-7170.
- [24] Ball V. Polydopamine nanomaterials: recent advances in synthesis methods and applications [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 109.
- [25] Farokhi M, Mottaghitlab F, Saeb MR, et al. Functionalized theranostic nanocarriers with bio-inspired polydopamine for tumor imaging and chemo-photothermal therapy [J]. *J Control Release*, 2019, 309: 203-219.
- [26] Jiang Y, Lu Y, Zhang L, et al. Preparation and characterization of silver nanoparticles immobilized on multi-walled carbon nanotubes by poly(dopamine) functionalization [J]. *J Nanopart Res*, 2012, 14: 938.
- [27] Mrówczyński R, Markiewicz R, Liebscher J. Chemistry of polydopamine analogues [J]. *Polym Int*, 2016, 65: 1288-1299.

- [28] Ju KY, Lee JW, Im GH, et al. Bio-inspired, melanin-like nanoparticles as a highly efficient contrast agent for T1-weighted magnetic resonance imaging [J]. *Biomacromolecules*, 2013, 14: 3491-3497.
- [29] Wang X, Wang C, Wang X, et al. A polydopamine nanoparticle-knotted poly(ethylene glycol) hydrogel for on-demand drug delivery and chemo-photothermal therapy [J]. *Chem Mater*, 2017, 29: 1370-1376.
- [30] Wojtkowiak JW, Verduzco D, Schramm KJ, et al. Drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8: 2032-2038.
- [31] Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review [J]. *Cancer Res*, 1989, 49: 6449-6465.
- [32] Mellman I, Fuchs R, Helenius A. Acidification of the endocytic and exocytic pathways [J]. *Annu Rev Biochem*, 1986, 55: 663-700.
- [33] Yu B, Liu J, Liu S, et al. Pdop layer exhibiting zwitterionicity: a simple electrochemical interface for governing ion permeability [J]. *Chem Commun*, 2010, 46: 5900-5902.
- [34] Zheng X, Zhang J, Wang J, et al. Polydopamine coatings in confined nanopore space: toward improved retention and release of hydrophilic cargo [J]. *J Phys Chem C*, 2015, 119: 24512-24521.
- [35] Zheng Q, Lin T, Wu H, et al. Mussel-inspired polydopamine coated mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive nanocarriers for controlled release [J]. *Int J Pharm*, 2014, 463: 22-26.
- [36] Chen Q, Chen Y, Zhang W, et al. Acidity and glutathione dual-responsive polydopamine-coated organic-inorganic hybrid hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery [J]. *ChemMedChem*, 2020, 15: 1940-1946.
- [37] Zhao Y, Yang CY, Zhang Q, et al. Research progress on metabolism and efficacy of small molecular prodrug nanosystems responsive to tumor redox microenvironment [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2021, 56: 476-486.
- [38] Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications [J]. *Drug Resist Updat*, 2004, 7: 97-110.
- [39] Liu J, Liang J, Wu C, et al. A doubly-quenched fluorescent probe for low-background detection of mitochondrial H₂O₂ [J]. *Anal Chem*, 2019, 91: 6902-6909.
- [40] Gong F, Yang N, Wang X, et al. Tumor microenvironment-responsive intelligent nanoplatforms for cancer theranostics [J]. *Nano Today*, 2020, 32: 100851.
- [41] Yang YQ, Gong F, Bai S, et al. Progress in tumor microenvironment responsive nano-platforms for cancer theranostics [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2021, 56: 465-475.
- [42] Kuppusamy P, Li H, Ilangovan G, et al. Noninvasive imaging of tumor redox status and its modification by tissue glutathione levels [J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 307-312.
- [43] Jiang Q, Pan M, Hu J, et al. Regulation of redox balance using a biocompatible nanoplatform enhances phototherapy efficacy and suppresses tumor metastasis [J]. *Chem Sci*, 2021, 12: 148-157.
- [44] Hao YN, Zheng AQ, Guo TT, et al. Glutathione triggered degradation of polydopamine to facilitate controlled drug release for synergic combinational cancer treatment [J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7: 6742-6750.
- [45] Yuan Z, Lin C, He Y, et al. Near-infrared light-triggered nitric-oxide-enhanced photodynamic therapy and low-temperature photothermal therapy for biofilm elimination [J]. *ACS Nano*, 2020, 14: 3546-3562.
- [46] Gao G, Jiang YW, Jia HR, et al. Near-infrared light-controllable on-demand antibiotics release using thermo-sensitive hydrogel-based drug reservoir for combating bacterial infection [J]. *Biomaterials*, 2019, 188: 83-95.
- [47] Li Z, Hu Y, Howard KA, et al. Multifunctional bismuth selenide nanocomposites for antitumor thermo-chemotherapy and imaging [J]. *ACS Nano*, 2016, 10: 984-997.
- [48] Gao HL, Jiang XG. The development of novel tumor targeting delivery strategy [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2016, 51: 272-280.
- [49] Van Lehn RC, Sing CE, Chen H, et al. Multidimensional targeting: using physical and chemical forces in unison [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2010, 11: 320-332.
- [50] Wang X, Zhang J, Wang Y, et al. Multi-responsive photothermal-chemotherapy with drug-loaded melanin-like nanoparticles for synergistic tumor ablation [J]. *Biomaterials*, 2016, 81: 114-124.
- [51] Wang Z, Chen Y, Zhang H, et al. Mitochondria-targeting polydopamine nanocomposites as chemophotothermal therapeutics for cancer [J]. *Bioconjug Chem*, 2018, 29: 2415-2425.
- [52] Dong Z, Gong H, Gao M, et al. Polydopamine nanoparticles as a versatile molecular loading platform to enable imaging-guided cancer combination therapy [J]. *Theranostics*, 2016, 6: 1031-1042.
- [53] Hu X, Lu Y, Shi X, et al. Integrating *in situ* formation of nanozymes with mesoporous polydopamine for combined chemo, photothermal and hypoxia-overcoming photodynamic therapy [J]. *Chem Commun*, 2019, 55: 14785-14788.
- [54] Zhang L, Yang P, Guo R, et al. Multifunctional mesoporous polydopamine with hydrophobic paclitaxel for photoacoustic imaging-guided chemo-photothermal synergistic therapy [J]. *Int J Nanomed*, 2019, 14: 8647.
- [55] Ding M, Miao Z, Zhang F, et al. Catalytic rhodium (Rh)-based (mesoporous polydopamine) MPDA nanoparticles with enhanced phototherapeutic efficiency for overcoming tumor hypoxia [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8: 4157-4165.
- [56] Guan Q, Guo R, Huang S, et al. Mesoporous polydopamine carrying sorafenib and SPIO nanoparticles for MRI-guided ferroptosis cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2020, 320: 392-403.
- [57] Liu Y, Wei C, Lin A, et al. Responsive functionalized MoSe₂ nanosystem for highly efficient synergistic therapy of breast

- cancer [J]. Colloid Surface B, 2020, 189: 110820.
- [58] Lin X, Cao Y, Li J, et al. Folic acid-modified prussian blue/polydopamine nanoparticles as an MRI agent for use in targeted chemo/photothermal therapy [J]. Biomater Sci, 2019, 7: 2996-3006.
- [59] Xi J, Da L, Yang C, et al. Mn²⁺-coordinated PDA@DOX/PLGA nanoparticles as a smart theranostic agent for synergistic chemo-photothermal tumor therapy [J]. Int J Nanomed, 2017, 12: 3331.
- [60] Cheng FF, Zhang JJ, Xu F, et al. pH-Sensitive polydopamine nanocapsules for cell imaging and drug delivery based on folate receptor targeting [J]. J Biomed Nanotechnol, 2013, 9: 1155-1163.
- [61] Zhang T, Jiang Z, Xve T, et al. One-pot synthesis of hollow PDA@DOX nanoparticles for ultrasound imaging and chemo-thermal therapy in breast cancer [J]. Nanoscale, 2019, 11: 21759-21766.
- [62] Cui J, Yan Y, Such GK, et al. Immobilization and intracellular delivery of an anticancer drug using mussel-inspired polydopamine capsules [J]. Biomacromolecules, 2012, 13: 2225-2228.
- [63] Ju KY, Lee Y, Lee S, et al. Bioinspired polymerization of dopamine to generate melanin-like nanoparticles having an excellent free-radical-scavenging property [J]. Biomacromolecules, 2011, 12: 625-632.
- [64] Hu D, Liu C, Song L, et al. Indocyanine green-loaded polydopamine-iron ions coordination nanoparticles for photoacoustic/magnetic resonance dual-modal imaging-guided cancer photothermal therapy [J]. Nanoscale, 2016, 8: 17150-17158.
- [65] Du C, Ding Y, Qian J, et al. Achieving traceless ablation of solid tumors without recurrence by mild photothermal-chemotherapy of triple stimuli-responsive polymer-drug conjugate nanoparticles [J]. J Mater Chem B, 2019, 7: 415-432.
- [66] Du C, Qian J, Zhou L, et al. Biopolymer-drug conjugate nanotheranostics for multimodal imaging-guided synergistic cancer photothermal-chemotherapy [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9: 31576-31588.
- [67] Gao MY, Fu JX, Wang XT. Major progress in tumor accumulation and penetration of nanomedicine [J]. Acta Pharm Sin (药 学 学 报), 2021, 56: 138-145.
- [68] 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.
- [69] Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic therapy: past, present and future [J]. Chem Rec, 2017, 17: 775-802.
- [70] Yin XJ, Wang XQ, Zhang FL. Advances in photodynamic therapy based on tumor hypoxia [J]. Acta Pharm Sin (药 学 学 报), 2020, 55: 2618-2627.
- [71] Yan S, Song X, Liu Y, et al. An efficient synergistic cancer therapy by integrating cell cycle inhibitor and photosensitizer into polydopamine nanoparticles [J]. J Mater Chem B, 2018, 6: 2620-2629.
- [72] Yu X, Tang X, He J, et al. Polydopamine nanoparticle as a multifunctional nanocarrier for combined radiophotodynamic therapy of cancer [J]. Part Part Syst Char, 2017, 34: 1600296.
- [73] Zhang H, Sun Y, Huang R, et al. pH-sensitive prodrug conjugated polydopamine for NIR-triggered synergistic chemo-photothermal therapy [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018, 128: 260-271.
- [74] Chen F, Xing Y, Wang Z, et al. Nanoscale polydopamine (PDA) meets π - π interactions: an interface-directed coassembly approach for mesoporous nanoparticles [J]. Langmuir, 2016, 32: 12119-12128.
- [75] Xing Y, Zhang J, Chen F, et al. Mesoporous polydopamine nanoparticles with co-delivery function for overcoming multi-drug resistance *via* synergistic chemo-photothermal therapy [J]. Nanoscale, 2017, 9: 8781-8790.
- [76] Zhou Y, Quan G, Wu Q, et al. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery [J]. Acta Pharm Sin B, 2018, 8: 165-177.
- [77] Wu D, Duan X, Guan Q, et al. Mesoporous polydopamine carrying manganese carbonyl responds to tumor microenvironment for multimodal imaging-guided cancer therapy [J]. Adv Funct Mater, 2019, 29: 1900095.
- [78] Zhou X, Liang J, Liu Q, et al. Codelivery of epigallocatechin-3-gallate and diallyl trisulfide by near-infrared light-responsive mesoporous polydopamine nanoparticles for enhanced antitumor efficacy [J]. Int J Pharm, 2021, 592: 120020.
- [79] Yang M, Zhang N, Zhang T, et al. Fabrication of doxorubicin-gated mesoporous polydopamine nanoplateforms for multimodal imaging-guided synergistic chemophotothermal therapy of tumors [J]. Drug Deliv, 2020, 27: 367-377.
- [80] Shang B, Zhang X, Ji R, et al. Preparation of colloidal polydopamine/Au hollow spheres for enhanced ultrasound contrast imaging and photothermal therapy [J]. J Mater Sci Mater Med, 2020, 106: 110174.
- [81] Yakhlifi SE, Ball V. Polydopamine as a stable and functional nanomaterial [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 186: 110719.
- [82] Mrówczyński R. Polydopamine-based multifunctional (nano) materials for cancer therapy [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 10: 7541-7561.
- [83] Tran HQ, Bhave M, Xu G, et al. Synthesis of polydopamine hollow capsules *via* a polydopamine mediated silica water dissolution process and its application for enzyme encapsulation [J]. Front Chem, 2019, 7: 468.
- [84] Cui X, Yin Y, Ma Z, et al. Polydopamine used as hollow capsule and core-shell structures for multiple applications [J]. Nano, 2015, 10: 1530003.
- [85] Cui J, Wang Y, Postma A, et al. Monodisperse polymer capsules: tailoring size, shell thickness, and hydrophobic cargo loading *via* emulsion templating [J]. Adv Funct Mater, 2010, 20: 1625-1631.
- [86] Zhuang H, Su H, Bi X, et al. Polydopamine nanocapsule: a

- theranostic agent for photoacoustic imaging and chemo-photothermal synergistic therapy [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2017, 3: 1799-1808.
- [87] Du J, Wang L, Han X, et al. Polydopamine/keratin complexes as gatekeepers of mesoporous silica nanoparticles for pH and GSH dual responsive drug delivery [J]. *Mater Lett*, 2021, 293: 129676.
- [88] Bertrand N, Wu J, Xu X, et al. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 66: 2-25.
- [89] Cheng W, Nie J, Xu L, et al. pH-Sensitive delivery vehicle based on folic acid-conjugated polydopamine-modified mesoporous silica nanoparticles for targeted cancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2017, 9: 18462-18473.
- [90] Zhao J, Wan Z, Zhou C, et al. Hyaluronic acid layer-by-layer (LbL) nanoparticles for synergistic chemo-phototherapy [J]. *Pharm Res*, 2018, 35: 196.
- [91] Wu M, Zhong C, Zhang Q, et al. pH-responsive delivery vehicle based on RGD-modified polydopamine-paclitaxel-loaded poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) nanoparticles for targeted therapy in hepatocellular carcinoma [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19: 1-17.
- [92] Cao H, Yang Y, Liang M, et al. Pt@polydopamine nanoparticles as nanozymes for enhanced photodynamic and photothermal therapy [J]. *Chem Commun*, 2021, 57: 255-258.
- [93] Zeng W, Zhang H, Deng Y, et al. Dual-response oxygen-generating MnO₂ nanoparticles with polydopamine modification for combined photothermal-photodynamic therapy [J]. *Chem Eng J*, 2020, 389: 124494.
- [94] Wen P, Shi F. Research progress of nanomaterials in tumor therapy [J]. *Anti-Tumor Pharm (肿瘤药理学)*, 2021, 11: 153-157, 164.
- [95] Li Q, Chen Y, Zhou X, et al. Hyaluronic acid-methotrexate conjugates coated magnetic polydopamine nanoparticles for multimodal imaging-guided multistage targeted chemo-photothermal therapy [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15: 4049-4062.