

## 活性氧刺激响应纳米载体

周雯<sup>1,2</sup>, 杨开广<sup>1\*</sup>, 赵宝锋<sup>1</sup>, 张丽华<sup>1</sup>, 张玉奎<sup>1</sup>

(1. 中国科学院大连化学物理研究所, 中国科学院分离分析化学重点实验室, 辽宁 大连 116023; 2. 中国科学院大学, 北京 100049)

**摘要:** 纳米载体一般是由天然高分子或人工合成高分子组成的、纳米级范畴的运输系统, 具有减少药物毒性、提高药物的靶向性、增加药物有效性等优点。随着生物医学技术的进步, 有研究表明, 作为氧化代谢产物的活性氧(ROS)在疾病部位常常伴随着过表达的异常现象。基于此, 近年来 ROS 刺激响应纳米载体获得了关注和发展, 以不同响应机制的 ROS 响应基团为基础, 发展了一系列的 ROS 响应纳米载体, 实现了疾病部位 ROS 刺激下的药物特异性可控释放。该文聚焦于近年来常用于纳米载体的 ROS 响应基团, 依据元素划分为两大类: 硫族元素类响应基团(硫醚、缩硫酮、硒化物、二硒化物、碲化物)和其他元素类响应基团(芳香硼酸酯、过氧草酸酯、二茂铁); 通过不同的设计理念将其引入纳米载体, 根据 ROS 响应纳米载体的不同响应机制(疏水-亲水相变、断裂), 探讨了载体各自的 ROS 响应情况、体外药物释放情况, 以及在活体中的应用情况。

**关键词:** 活性氧; 刺激响应; 纳米载体; 纳米颗粒

**中图分类号:** O658      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1000-8713(2021)02-0118-07

## Reactive oxygen species stimuli-responsive nanocarriers

ZHOU Wen<sup>1,2</sup>, YANG Kaiguang<sup>1\*</sup>, ZHAO Baofeng<sup>1</sup>, ZHANG Lihua<sup>1</sup>, ZHANG Yukui<sup>1</sup>

(1. CAS Key Laboratory of Separation Science for Analytical Chemistry, Dalian 116023, China;  
2. University of Chinese Academy of Science, Beijing 100049, China)

**Abstract:** Nanocarriers are nanoscale delivery systems composed of natural or synthetic polymers, which are advantageous in reducing drug toxicity while improving drug targeting and utilization. With the advancement of biomedical technology, it is revealed that reactive oxygen species (ROS), a class of oxidative metabolites, show abnormal overexpression in disease-related parts of the body. Hence, ROS stimuli-responsive nanocarriers have gained increasing attention, and recent developments are expected to realize controllable drug release. Based on linkers with different ROS-responsive mechanisms, a series of ROS-responsive nanocarriers have been designed to achieve specific controlled drug release under the stimulation of the ROS at the disease site. This article mainly focuses on ROS-responsive linkers, which have been commonly used for the synthesis of nanocarriers in recent years. Accordingly, the linkers are classified as chalcogen-containing responsive linkers (thioether, thioketal, selenide, diselenide, and telluride) and responsive linkers containing other elements (arylboronic ester, ferrocene, and peroxalate ester). ROS stimuli-responsive nanocarriers are fabricated by introducing ROS-responsive linkers in different design principles. Owing to the ROS-responsive linkers, the nanocarriers follow different responsive mechanisms, including hydrophobic-to-hydrophilic phase transition and cleavage. This article discusses the degree of responsiveness of nanocarriers and the specific release of drugs from nanocarriers upon ROS-stimuli, as well as their

收稿日期: 2020-11-18

\* 通讯联系人. Tel: (0411) 84379779, E-mail: yangkaiguang@dicp.ac.cn.

基金项目: 中国科学院大连化学物理研究所创新基金(DICP I201945); 国家自然科学基金(21874131).

**Foundation item:** Innovation Foundation of DICP, CAS (No. DICP I201945); National Natural Science Foundation of China (No. 21874131).



**杨开广:** 中国科学院大连化学物理研究所研究员, 博士生导师, 中国蛋白质组学专业委员会理事, 中国蛋白质组学会青年委员会委员, 中国生物材料学会血液净化材料委员会委员。曾承担国家重点研发计划、国家高技术研究发展计划(“863”计划)、国家自然科学基金等科研项目。一直从事分离分析化学中蛋白质组学新技术和新方法、功能富集材料的研究。并已在 *Adv Mater*, *Small*, *Anal Chem*, *Chem Commun*, *ACS Appl Mater Interfaces*, *Sci Bull* 等期刊发表 SCI 文章 80 余篇, 现已授权发明专利 62 件。入选 2017 年度中国科学院青年创新促进会会员。

applications in vivo. In particular, on the basis of intelligent drug release and precision medicine, this article also emphasizes the importance of the biocompatibility and biodegradability of nanocarriers.

**Key words:** reactive oxygen species (ROS); stimuli-responsive; nanocarriers; nanoparticles (NPs)

功能材料近年来发展蓬勃,而且应用领域广泛。相小超等<sup>[1]</sup>总结了应用于蛋白质组研究的功能材料,如磁性纳米材料、金属有机骨架材料等,该类功能材料能够克服传统蛋白质组学方法灵敏度低、准确性差等缺点。除此之外,它在生物医药领域、功能材料中也有着广泛的研究。

在生物医药领域,纳米载体由于能够减少药物毒性、提高靶向性、增加药物有效性,已经受到越来越多的关注。刺激响应纳米载体是指在光、pH、温度、磁场、氧化剂、还原剂、酶等刺激下,聚合物结构发生改变,从而实现药物可控释放的纳米载体。最近的研究表明,炎症细胞<sup>[2]</sup>、肿瘤细胞<sup>[3]</sup>等病理性细胞会产生过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),包括超氧阴离子( $O_2^{\cdot-}$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )、羟自由基( $\cdot OH$ )、单重态氧( $^1O_2$ )等<sup>[4]</sup>。由于 ROS 具有内源性、高反应活性的特点,因此基于 ROS 的刺激响应纳米载体成为近年来的研究热点。

ROS 响应纳米载体的核心是其骨架聚合物上的 ROS 响应基团(又称为 ROS 响应连接子),响应基团对 ROS 响应,使得聚合物链段发生断裂或者极性变化,进而调控纳米载体释放药物。如表 1 所示,响应基团可以根据元素的种类,划分为硫族元素类响应基团和其他元素类响应基团。硫族元素类响应基团主要包括硫醚、缩硫酮、硒化物、二硒化物、碲化物,其他元素类响应基团主要包括芳香硼酸酯、过氧

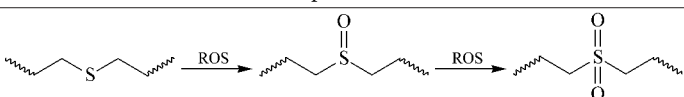
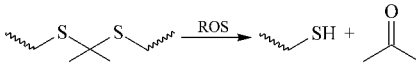
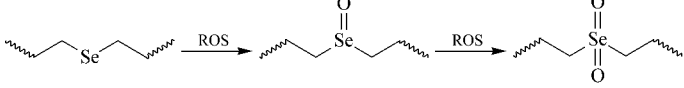
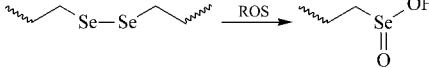
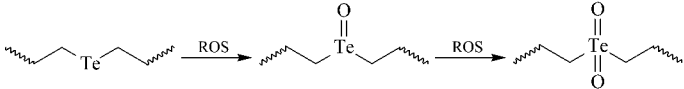
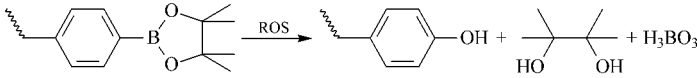
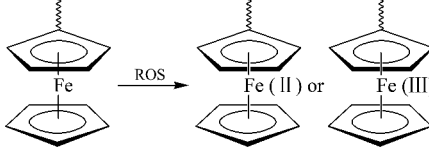
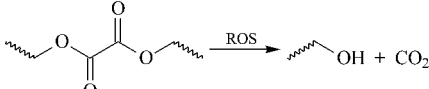
草酸酯、二茂铁。

## 1 硫族元素类 ROS 响应载体

硫醚和缩硫酮都属于硫元素的连接子,但各自的响应机理存在差异。硫醚的响应机理是 ROS 引起聚合物链段疏水-亲水相变,从而释放药物;而缩硫酮的响应机理是 ROS 引起聚合物链段断裂,进而释放药物。Cheng 等<sup>[5]</sup>使用疏水的苯硫醚基团(PhS)修饰介孔二氧化硅(MSNs)的纳米孔,在 ROS 响应下,疏水的苯硫醚被氧化成亲水的苯亚砷或苯砷,从而使纳米孔被润湿,导致内部药物的释放;在其研究中,装载罗丹明 6G 的纳米颗粒 MSNs-PhS (1:20) 在  $100 \mu\text{mol/L } H_2O_2$  中 10 h 约释放 25%;在 ROS 过表达的 MCF-7 细胞中明显观察到胞内 ROS 促使纳米颗粒内部阿霉素释放,而正常 HUVEC 细胞中只观察到极少量的阿霉素释放。

近几年来,硫族元素中缩硫酮是研究最为广泛的 ROS 响应载体材料之一。Li 等<sup>[6]</sup>利用缩硫酮、美国食品药品监督管理局批准的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)和聚乙二醇(PEG),以及靶向肽(RGD),合成了聚合物 RGD-PEG-TK-PLGA, RGD 靶向肿瘤细胞表面的整合素  $\alpha_v\beta_3$ ,在胞内 ROS 刺激下,缩硫酮发生断裂进而使得载体材料释放药物;装载阿霉素的 NPs 在  $100 \mu\text{mol/L } KO_2$  环境下,6 h 约释放 58%;对于 Cal27 细胞,修饰 RGD 的纳米

表 1 ROS 响应基团的机理  
Table 1 Mechanism of ROS-responsive linkers

Element	ROS-responsive linker	ROS-responsive mechanism
Chalcogen	thioether	
	thioacetal	
	selenide	
	diselenide	
	telluride	
Others	arylboronic ester	
	ferrocene	
	peroxalate ester	

颗粒的细胞摄取量是未修饰的纳米颗粒的 3 倍,说明 RGD 肿瘤靶向性提高了细胞摄取量;小鼠活体实验表明,纳米颗粒(NPs)降低了药物阿霉素的毒性,增加了肿瘤积累,混合装载能刺激细胞产生 ROS 的  $\alpha$ -维生素 E 琥珀酸酯,能够加速缩硫酮断裂释放阿霉素,并且进一步提高其抗肿瘤效果。为了实现协同治疗肿瘤,Chen 等<sup>[7]</sup>将缩硫酮引入聚氨酯骨架中,进一步在载体表面覆盖亲水的藻酸双酯钠,并同时装载光敏剂(IR780)和阿霉素,构建出纳米颗粒 PPID;在 808 nm 激光照射下,IR780 引起细胞内温度上升以及 ROS 大量产生,在 ROS 响应下,缩硫酮断裂释放阿霉素,实现了光热疗法、光动力疗法、化学疗法的组合;在 100  $\mu\text{mol/L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  下,PPID 纳米颗粒在 20 h 释放约 40% 阿霉素;在 Hep1-6 细胞中,没有激光照射下,PPID 纳米颗粒的半抑制浓度(50% inhibiting concentration, IC<sub>50</sub>)为 0.72  $\mu\text{g/mL}$  阿霉素;在 808 nm 激光照射下,结合光热疗法、光动力疗法、化疗,肿瘤细胞杀伤效果尤为显著,对于肿瘤治疗具有良好的应用前景。

有研究<sup>[8,9]</sup>表明,线粒体功能紊乱与癌症、神经性疾病等多种疾病有牵连。为了同时解决药物的

ROS 响应释放和线粒体靶向问题,Zhang 等<sup>[10]</sup>直接将缩硫酮与药物喜树碱共价连接,利用靶向肽(cRGD)和三苯基磷(TPP),结合聚二甲基丙烯酸酯,合成了肿瘤细胞和线粒体双重靶向的纳米反应器 DT-PNs,实现了肿瘤组织、亚细胞器 ROS 响应的靶向释放;将细胞靶向的共聚物和线粒体靶向的共聚物共混自组装,cRGD 靶向肿瘤细胞表面的整合素  $\alpha_v\beta_3$ , TPP 靶向线粒体外膜,在线粒体 ROS 存在下,缩硫酮断裂释放喜树碱,喜树碱引起线粒体 ROS 产生,促进喜树碱释放,实现自循环;在 100  $\mu\text{mol/L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  中 80 h 释放 28% 喜树碱;进行肿瘤小鼠实验,DT-PNs 明显抑制小鼠肿瘤生长,展现了极好的肿瘤治疗效果。该研究实现了药物的双重靶向和 ROS 响应释放,在肿瘤细胞线粒体特异性释放喜树碱,并自循环实现 ROS 爆发和喜树碱大量释放,对于杀伤肿瘤具有良好的效果。

对于硫醚和缩硫酮的 ROS 敏感性差异,Xu 等<sup>[11]</sup>利用硫醚、缩硫酮合成了 3 种两亲性嵌段共聚物(只含硫醚、只含缩硫酮、同时含硫醚和缩硫酮),比较了 3 种载体的 ROS 响应释放情况以及抗肿瘤效果;其中装载阿霉素的只含硫醚的纳米颗粒在



500  $\mu\text{mol/L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  中展现出最快的 ROS 响应释放 (72 h 释放约 65%), 对于 HeLa 细胞和 4T1 细胞也呈现出最强的肿瘤杀伤效果 (IC<sub>50</sub> 分别为 0.46 和 1.29  $\mu\text{g/mL}$ ), 是很有前景的 ROS 响应载体。

跟硫同族的硒和碲, 在 ROS 响应方面也引起了关注。硒化物和碲化物性质相似, 都是在 ROS 响应下, 疏水的硒化物/碲化物转变成亲水的亚砷/碲, 聚合物相变引起内部药物释放; 而二硒化物连接子的性质略微独特, 具有氧化还原双重响应, 氧化环境下二硒键断裂形成硒酸, 还原环境下二硒键形成硒醇, 断裂引起内部药物的释放。Ma 等<sup>[12]</sup> 将硒化物引入疏水的聚氨酯嵌段, 搭配 PEG 合成两亲性嵌段共聚物 PEG-PUSe-PEG, 在 ROS 响应下, 硒化物的疏水-亲水相变使载体发生膨胀、崩解, 释放出内部装载的阿霉素; 在 0.1%  $\text{H}_2\text{O}_2$  下 10 h 释放 72% 阿霉素, 响应释放效果明显优于嵌段共聚物 PEG-PUS-PEG (10 h 释放 41%), 初步推测可能是因为元素硒和硫的氧化敏感性差异导致的。该团队<sup>[13]</sup> 对此聚合物结构进行了持续并深入的探索, 继续引入二硒化物形成嵌段共聚物 PEG-PUSeSe-PEG, 在 0.01%  $\text{H}_2\text{O}_2$  或 0.01 mg/mL 谷胱甘肽 (GSH) 中都观察到良好的响应以释放罗丹明 B。Cao 等<sup>[14]</sup> 引入碲化物形成嵌段共聚物 PEG-PUTe-PEG, ROS 响应下发生碲化物的疏水-亲水相变, 通过循环伏安法比较含硫、硒、碲的模型化合物的氧化峰, 碲化物更低的氧化电位显示出它极好的氧化敏感性, 能够对更低浓度的 ROS 响应, 因此碲化物连接子被评价为超敏 ROS 响应材料。在之前工作的基础上, 该团队<sup>[15]</sup> 对该两亲性嵌段共聚物进行了改进, 用  $\beta$ -硒化羰基代替  $\alpha$ -硒化部分, 合成了聚合物 C6-C3Se-PEG2000, 在 ROS 响应下, 硒化物被氧化为硒亚砷, 然后发生硒亚砷分子内消除反应, 实现了氧化引起聚合物结构解聚; 合成的 C6-C3Se-PEG2000 能对 1 mmol/L  $\text{H}_2\text{O}_2$  氧化响应断裂, 而超敏碲化物的类似结构正在探索, 初步通过  $^1\text{H}$  NMR 能够观察到 C6-C3Te 能够对生理条件下 (50、100  $\mu\text{mol/L}$ ) 氧化环境进行响应。

二硒化物由于氧化还原双重响应的特性, 能够对肿瘤细胞内的高含量 ROS 和 GSH 响应, 快速进行药物释放。近年来关于二硒化物连接子的报道较多, Fan 等<sup>[16]</sup> 利用硒代胱胺、美国食品药品监督管理局批准的 PLGA 和 PEG, 合成了 ROS 响应的载体 VPSep, 装载黄连素; 在炎症部位, ROS 引起二硒键断裂, 释放黄连素, 黄连素促进 ROS 生成, 进一步激

发载体裂解; 在 10 mmol/L  $\text{H}_2\text{O}_2$  中, 30 h 约释放 80% 黄连素; 在关节炎小鼠实验中, 它能够抑制炎症因子 IL-1 和 IL-6 的分泌, 保护骨关节不被破坏, 减轻爪水肿。除了将二硒键引入聚合物结构的研究, Shao 等<sup>[17]</sup> 直接将含二硒键的有机二氧化硅模块掺入介孔二氧化硅 (MSN) 中, 通过静电相互作用装载核糖核酸酶 A, 进一步包裹 HeLa 细胞的膜碎片, 成功合成了具有同源靶向性、氧化还原双重响应的纳米颗粒; 此时, 氧化还原响应更为灵敏的 MSN2 纳米颗粒在 100  $\mu\text{mol/L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  中 10 h 约释放 55% 核糖核酸酶 A, 在 5 mmol/L GSH 中 10 h 约释放 50% 核糖核酸酶 A; 将纳米颗粒分别与 HeLa 细胞、MCF-7 细胞共孵育, 在 HeLa 细胞中观察到更高的荧光强度, 说明了载体同源靶向性; 在肿瘤小鼠实验中, 也明显观察到了肿瘤生长抑制。

## 2 其他元素类 ROS 响应载体

芳香硼酸酯作为 ROS 响应连接子, 能够被氧化成苯酚和硼酸, 在 ROS 响应载体方面也获得了很大的关注。Broaders 等<sup>[18]</sup> 利用芳香硼酸酯作为连接子, 合成了氧化敏感的纳米颗粒 Oxi-DEX, 即用芳香硼酸酯修饰右旋糖苷的羟基, 使聚合物链段由水溶性转变为油溶性, 进而实现模型抗原-鸡卵白蛋白 (OVA) 的包载; 在  $\text{H}_2\text{O}_2$  环境下, 芳香硼酸酯降解, 暴露出右旋糖苷的羟基, 最终使得聚合物链段转换为原始的水溶状态, 即使聚合物链段发生极性变化, 释放出 OVA; 在 1 mmol/L  $\text{H}_2\text{O}_2$  下, 2 h 后 Oxi-DEX 发生完全的相变; 装载 OVA 的 Oxi-DEX 明显引起 DC2.4 小鼠神经系统树突细胞的 MHC I 抗原表达增强, 该载体能够作为快速的选择性给药系统。另外, 有报道表明, 树突细胞的吞噬体内 ROS 浓度能够高达 1 mmol/L<sup>[19]</sup>, Oxi-DEX 能够实现生理环境下的 ROS 响应, 但是对于 ROS 浓度低至 100  $\mu\text{mol/L}$  的肿瘤细胞, 它并不能实现响应。为了解决这一问题, De Gracia Lux 等<sup>[20]</sup> 利用芳香硼酸酯合成了两种聚合物, 聚合物 1 是芳香硼酸酯直接连接主链, 聚合物 2 是芳香硼酸酯通过苄基醚连接主链, 聚合物 1 形成的载体 1 在 1 mmol/L  $\text{H}_2\text{O}_2$  中 26 h 约释放 50% 尼罗红, 而聚合物 2 却能在 100  $\mu\text{mol/L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  中达到类似释放效果; 将载体 2 装载荧光素二乙酸, 与中性粒细胞孵育, 佛波酯处理 6 h 后, 通过荧光强度观察到释放增加了 2 倍, 使得芳香硼酸酯纳米载体能够在肿瘤细胞生理环境下 ROS

响应释放。

Deng 等<sup>[21]</sup>利用芳香硼酸酯形成了 4 种  $H_2O_2$  响应的单体,选择单体 NBMA 形成两亲性嵌段共聚物,利用线粒体靶向肽(CGKRK)进行表面功能化,合成了具有线粒体靶向、氧化响应的聚合物囊泡;在线粒体  $H_2O_2$  响应下,聚合物发生级联消除和脱羧反应,疏水性双分子层发生酰胺反应,导致聚合物囊泡内部交联,使得双分子层发生疏水-亲水相变,从而释放出疏水性双分子层封装的紫杉醇,以及水性内腔封装的盐酸阿霉素;载体 Gd-N8 在 1 mmol/L  $H_2O_2$  中 24 h 约释放 94% 盐酸阿霉素和 93% 紫杉醇;将小分子细胞核染料(DAPI)和大分子的右旋糖苷共同封装在亲水内腔,与佛波酯处理后的 HeLa 细胞共孵育 12 h,观察到大部分的蓝色荧光 DAPI 从囊泡扩散进入细胞核,而红色荧光的右旋糖苷与囊泡出现极好的共定位,说明氧化环境促使疏水性双分子层发生相变,小分子 DAPI 发生渗透,双分子层交联保持了囊泡结构的完整性,大尺寸的右旋糖苷被保留在囊泡内腔。该载体实现了两种物理性质不同的药物同时封装,并且通过 ROS 响应促使囊泡的双分子层发生相变,在保持了囊泡结构完整性的基础上,实现了药物的释放。

芳香硼酸酯形成的载体能够对生理相关的  $H_2O_2$  浓度响应,获得了较好的发展。而含二茂铁的聚合物是将金属引入聚合物,虽然由于优异的物理性质获得了关注,但是在 ROS 响应方面,仍需要进一步的发展。Na 等<sup>[22]</sup>合成了一系列含二茂铁的两

亲性嵌段共聚物 FMMA-r-MA,在水中自组装形成内核疏水的纳米颗粒,氧化后疏水的二茂铁分子变成亲水的二茂铁阳离子,发生疏水-亲水相变,同时由于阳离子的静电排斥作用会让纳米颗粒膨胀破碎,释放内部的尼罗红,氧化响应和稳定性最好的 FNP (C2) 纳米颗粒在 0.4 mol/L  $H_2O_2$  环境下,8 h 约释放 25% 尼罗红。

与 Li 等<sup>[6]</sup>和 Fan 等<sup>[16]</sup>设计的结构类似,Liang 等<sup>[23]</sup>使用过氧草酸酯连接 PLGA 和 PEG,合成聚合物 3s-PLGA-PO-PEG,装载模型抗原 OVA,在 ROS 响应下,过氧草酸酯断裂释放 OVA,使用聚醚酰亚胺修饰纳米颗粒表面以增加转染效率,从而构建出 PPO 纳米颗粒;PPO 纳米颗粒在 200  $\mu\text{mol/L}$   $H_2O_2$  中两天释放超过 90% OVA;在小鼠活体实验中,PPO 纳米颗粒能够引起 OVA 特异性抗体的生成,从而上调  $CD4^+$  和  $CD8^+$  T 细胞的比例,激活记忆 T 细胞。这种携带抗原疫苗的 NPs 能够实现体内的免疫响应。

如表 2 所示,对于 ROS 刺激响应纳米载体,缩硫酮和芳香硼酸酯作为 ROS 响应基团,引入纳米载体较为广泛,而且 ROS 响应也较为灵敏,两者在细胞层面皆有良好的应用。二硒化物不仅是 ROS 响应基团,而且是 GSH 响应基团,对于 ROS 和 GSH 都呈现高含量的肿瘤细胞,二硒化物的双重响应能够促使药物的响应释放;但是由于细胞质内也呈现高浓度的 GSH,对于亚细胞器的特定响应释放,二硒化物还呈现一定的劣势。结构和性质十分类似的

表 2 ROS 刺激响应纳米载体的性能比较  
Table 2 Comparison of ROS-stimuli responsive nanocarriers

ROS-responsive linker	Responsive mechanism	Nanocarriers	Diameter/nm	Drug	ROS-responsive release (in vitro)	Cell type	Reference
Thioether	hydrophobic/hydrophilic conversion	MSNs-PhS (1:20)	319	Rhodamine 6G/ doxorubicin	+++	MCF-7	[2]
Thioetheral	cleavage	RGD-PEG-TK-PLGA	115	doxorubicin/ $\alpha$ -TOS	++++	Cal27	[3]
		PPID	198	IR780/doxorubicin	+++	Hep1-6	[4]
		DT-PNs	55	camptothecin	++	4T1	[5]
Selenide	hydrophobic/hydrophilic conversion	PEG-PuSe-PEG	71	doxorubicin	++	/	[7]
		selenoxide elimination reactions	C6-C3SePEG2000	84	/	/	/
Diselenide	cleavage	PEG-PuSeSe-PEG	76	Rhodamine B	++++	/	[8]
		VPSeP	153	berberine	++	HFLS-RA	[11]
		MSN2	50	Ribonuclease A	++++	HeLa	[12]

表 2 (续)  
Table 2 (Continued)

ROS-responsive linker	Responsive mechanism	Nanocarriers	Diameter/nm	Drug	ROS-responsive release (in vitro)	Cell type	Reference
Telluride	hydrophobic/hydrophilic conversion	PEG-PUTe-PEG	35	/	/	/	[9]
Arylboronic ester	cleavage	Oxi-DEX	100	ovalbumin	/	DC 2.4	[13]
		Polymer 2	136	Nile Red/fluorescein diacetate	+++	Neutrophils	[14]
		Gd-N8	490	paclitaxel/doxorubicin hydrochloride	++++	Hela	[15]
Ferrocene	hydrophobic/hydrophilic conversion	FNP (C2)	190	Nile red	+	/	[16]
Peroxalate ester	cleavage	PPO	220.4±1.8	ovalbumin	+++	BMDC	[17]

MSNs-PhS: mesoporous silica nanocarriers modified with phenyl sulfide groups; RGD-PEG-TK-PLGA: arginine-glycine-aspartic acid sequences containing peptides-polyethylene glycol-thioetheral-poly (lactic-co-glycolic acid); PPD: a propylene glycol alginate sodium sulfate-coating nanoparticle composed of poly( $\beta$ -amino ester), IR780 and doxorubicin; DT-PNs: cancer cell and mitochondria dual-targeting polyprodrug nanoreactors; PEG-PUSe-PEG: an amphiphilic block copolymer with a hydrophobic selenide-containing polyurethane blocks and two hydrophilic poly(ethylene glycol) blocks; C6-C3Se-PEG2000: an amphiphilic block copolymer composed of bis(6-hydroxyhexyl) 3,3'-selenodipropionate, 2,4-toluenediisocyanate and poly(ethylene glycol) monomethylether; PEG-PUSeSe-PEG: an amphiphilic block copolymer with a hydrophobic diselenide-containing polyurethane blocks and two hydrophilic poly(ethylene glycol) blocks; VPSeP: vitamin E succinate-poly (lactic-co-glycolic acid)-selenocystamine dihydrochloride-methoxy poly(ethylene glycol) co-polymers; MSN2: a cancer cell membrane-coating mesoporous silica nanoparticles composed of diselenide-bond-containing organosilica moieties; PEG-PUTe-PEG: an amphiphilic block copolymer with a hydrophobic telluride-containing polyurethane blocks and two hydrophilic poly(ethylene glycol) blocks; Oxi-DEX: oxidation-sensitive dextran carrier microparticles; Polymer 2: a polymer with an ether linkage between the boronic ester group and the polymeric backbone; Gd-N8: a MR imaging contrast agent-conjugating block polymer composed of monomer NBMA and Poly(ethylene oxide) monomethyl ether; FNP (C2): a ferrocene-containing polymers with ferrocenylmethyl methacrylate and methacrylic acid monomers(0.4:2, molar ratios); PPO: a Poly(ethylene imine)-containing polymer with a peroxalate ester bond between poly(lactic-co-glycolic acid) and poly(ethylene glycol); IR780: 2-[2-[2-chloro-3-(1, 3-dihydro-3, 3-dimethyl-1-propyl-2h-indol-2-ylidene) ethylidene]-1-cyclohexen-1-yl] ethenyl]-3, 3-dimethyl-1-propylindolium iodide; /: no information. The amount of "+" quantifies the ROS-responsive release of nanocarriers.

硫醚、硒化物和碲化物中,目前硒化物和碲化物的 ROS 响应载体发展较少,可能是出于它们的生物层面安全性考虑,或者是载体制备的困难程度影响;但是由于碲化物的 ROS 超敏能力,它还具有较大的应用潜力。ROS 响应基团中的过氧草酸酯和二茂铁在 ROS 响应方面还需要进一步的发展,以获得生理条件下的响应。

### 3 总结

由于疾病部位的 ROS 水平异常,因此 ROS 响应纳米载体具有靶向给药、降低药物毒性等优点,具有广阔的应用前景和发展潜力。制备 ROS 响应纳米载体时,ROS 响应基团的氧化敏感性值得考虑,本文中的硫醚、硒化物、碲化物、二茂铁都是 ROS 引起其疏水-亲水相变,进而引起药物释放,特别是对于硒化物, $\beta$ -硒化羰基代替  $\alpha$ -硒化部分后,硒化物被氧化为硒亚砷,会继续发生硒亚砷消除反应,引起聚

合物断裂;缩硫酮、二硒化物、芳香硼酸酯、过氧草酸酯都是 ROS 引起其断裂进而释放。ROS 响应纳米载体用于活体的研究才刚刚起步,载体的生物相容性、生物降解性尤其需要关注,只有在确保安全的前提下,ROS 响应纳米载体才能起到对疾病部位进行智能释放药物、精准治疗的目的。

### 参考文献:

- [1] Xiang X C, Jiao F L, Zhang Y J, et al. Chinese Journal of Chromatography, 2019, 37(11): 1135  
相小超,焦丰龙,张养军,等.色谱,2019,37(11):1135
- [2] Coussens L M, Werb Z. Nature, 2002, 420: 860
- [3] Pelicano H, Carney D, Huang P. Drug Resist Update, 2004, 7(2): 97
- [4] Ma Q, Liu L, Chen Q. Acta Biophysica Sinica, 2012, 28(7): 523  
马洪,刘垒,陈隼.生物物理学报,2012,28(7):523
- [5] Cheng Y Y, Jiao X Y, Xu T L, et al. Small, 2017, 13(40): 1701942

- [6] Li Q, Wen Y, You X R, et al. *J Mater Chem B*, 2016, 4(27): 4675
- [7] Chen B W, Zhang Y J, Ran R X, et al. *Polym Chem-UK*, 2019, 10(34): 4746
- [8] Galluzzi L, Morselli E, Kepp O, et al. *Mol Aspects Med*, 2010, 31(1): 1
- [9] Duchen M R. *Mol Aspects Med*, 2004, 25(4): 365
- [10] Zhang W J, Hu X L, Shen Q, et al. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1704
- [11] Xu L, Zhao M Y, Gao W X, et al. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 181: 252
- [12] Ma N, Li Y, Ren H F, et al. *Polym Chem-UK*, 2010, 1(10): 1609
- [13] Ma N, Li Y, Xu H P, et al. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(2): 442
- [14] Cao W, Gu Y W, Li T Y, et al. *Chem Commun*, 2015, 51(32): 7069
- [15] Wang L, Zhu K X, Cao W, et al. *Polym Chem-UK*, 2019, 10(16): 2039
- [16] Fan X X, Xu M Z, Leung E L H, et al. *Nano-Micro Lett*, 2020, 12(1): 1
- [17] Shao D, Li M Q, Wang Z, et al. *Adv Mater*, 2018, 30(29): 1801198
- [18] Broaders K E, Grandhe S, Frechet J M. *J Am Chem Soc*, 2010, 133(4): 756
- [19] Savina A, Peres A, Cebrian I, et al. *Immunity*, 2009, 30(4): 544
- [20] De Gracia Lux C, Joshi-Barr S, Nguyen T, et al. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(38): 15758
- [21] Deng Z Y, Qian Y F, Yu Y Q, et al. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(33): 10452
- [22] Na Y, Lee J S, Woo J, et al. *J Mater Chem B*, 2020, 8(9): 1906
- [23] Liang X Y, Duan J W, Li X N, et al. *Nanoscale*, 2018, 10(20): 9489