

Fe³⁺掺杂的聚氨基吡咯纳米粒子用于原位乳腺癌的磁共振成像和光热治疗

朱宣祺^{1,2}, 崔丽影¹, 赵欣宇¹, 姜玲¹, 张雪¹

(1. 吉林农业大学资源与环境学院, 长春 130118; 2. 吉林大学化学学院, 长春 130012)

摘要 利用铁离子诱发的氨基吡咯氧化聚合反应及铁离子与聚氨基吡咯间的配位作用制备了尺寸均一的铁离子掺杂聚氨基吡咯纳米粒子(Fe/Ppy-NH₂ NPs)。Fe/Ppy-NH₂ NPs的胶体稳定性良好, 其中铁离子的质量分数高达17.4%。铁离子在Fe/Ppy-NH₂ NPs中的大量掺杂, 一方面, 能够增强其在近红外光区的消光能力, Fe/Ppy-NH₂ NPs的光热转化效率高达37.9%, 是一种良好的光热试剂, 能够实现对肿瘤的光热治疗; 另一方面, 铁离子3d轨道中存在的单电子能够降低纵向弛豫时间, Fe/Ppy-NH₂ NPs能够作为T₁加权的磁共振成像造影剂, 实现对肿瘤的定位。Fe/Ppy-NH₂ NPs在对原位乳腺癌的磁共振成像和光热治疗中展现了良好的效果。

关键词 聚氨基吡咯; Fe³⁺掺杂; 磁共振成像; 光热治疗

中图分类号 O631

文献标志码 A

doi: 10.7503/cjcu20240156

Fe³⁺-doped Polyaminopyrrole Nanoparticles for *in situ* Magnetic Resonance Imaging and Photothermal Therapy of Breast Cancer

ZHU Xuanqi^{1,2}, CUI Liying¹, ZHAO Xinyu¹, JIANG Ling¹, ZHANG Xue^{1*}

(1. College of Resources and Environment, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China;

2. College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130012, China)

Abstract Fe³⁺-doped polyaminopyrrole nanoparticles (Fe/Ppy-NH₂ NPs) with uniform size are prepared by Fe³⁺-induced oxidative polymerization of aminopyrrole and the coordination between Fe³⁺ and polyaminopyrrole. The colloidal stability of Fe/Ppy-NH₂ NPs is good, and the mass fraction of Fe³⁺ is as high as 17.4%. On the one hand, the large amount of Fe³⁺ doping in Fe/Ppy-NH₂ NPs can enhance the extinction ability in near infrared region, and the photothermal conversion efficiency of is 37.9%, which showing that Fe/Ppy-NH₂ NPs is a good photothermal reagent for the photothermal therapy of tumors. On the other hand, the presence of single electron in the 3d orbit of Fe³⁺ can reduce the longitudinal relaxation time, Fe/Ppy-NH₂ NPs are able to act as T₁-weighted magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents for tumor localization. In conclusion, Fe/Ppy-NH₂ NPs have shown good effects in *in-situ* MRI and photothermal therapy of breast cancer.

Keywords Polyaminopyrrole; Fe³⁺-doping; Magnetic resonance imaging; Photothermal therapy

乳腺癌是一种常见的恶性肿瘤, 对女性健康造成了极大的危害^[1]。据世界卫生组织报告, 2020年新发乳腺癌病例在所有新发癌症病例中的占比超过11%, 发病率排名第一, 死亡率也位居前五^[2]。大约10%的新发乳腺癌病例发生在中国, 并且近年来的发病率和死亡率呈现逐渐上升趋势^[3]。手术是乳腺癌的主要治疗方法之一, 对于病灶限于乳腺局部或区域淋巴结的早期乳腺癌而言, 手术治疗能够提高

收稿日期: 2024-04-01. 网络首发日期: 2024-05-27.

联系人简介: 张雪, 女, 博士, 讲师, 主要从事纳米复合材料在肿瘤治疗方面的研究. E-mail: zxue1987@163.com

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 51603084)资助.

Supported by the National Natural Science Foundation of China(No.51603084).

乳腺癌的治愈率和乳腺癌患者的生存率^[4]. 相对于其它大部分恶性肿瘤, 化疗对乳腺癌的疗效更明显^[5]. 然而, 一方面, 化疗药物普遍具有较高的毒副作用, 常伴发消化道反应、骨髓抑制及心脏毒性等, 会给患者带来额外的痛苦^[5]; 另一方面, 大多数患者最终会对化疗药物产生耐药性^[6], 通过调整化疗药物种类、提高给药剂量和给药频率等来克服耐药性的方法, 不仅疗效得不到保证, 而且极容易加剧对正常组织的毒性^[7]. 因此, 开发新型的乳腺癌治疗方法十分必要.

随着纳米技术的发展, 基于纳米材料的光热治疗逐渐成为新型的肿瘤治疗手段. 在众多纳米材料中, 聚合物纳米材料普遍具有低毒性、高生物相容性和高光热转化效率, 是最常用的光热试剂^[8]. 基于聚合物纳米材料的光热试剂种类繁多, 其中较有代表性的有聚苯胺^[9]、聚吡咯^[10]及聚多巴胺^[11]等, 这些聚合物纳米材料中的官能团十分丰富, 能够在配位、氢键、 π - π 相互作用及阳离子- π 相互作用等超分子作用力的驱动下与其它功能基元复合, 发挥出更加丰富的功能, 在恶性肿瘤的治疗中展现出了良好的应用前景^[12].

利用丰富多样的成像手段对恶性肿瘤组织进行定位, 指导近红外激光的施加, 不仅有助于更好地发挥光热治疗的效果, 而且能够避免对肿瘤周围健康组织的损伤, 因此具有十分重要的研究意义^[13,14]. 铁离子^[15,16]、铜离子^[17,18]及钆离子^[19,20]等过渡金属离子的最外层原子轨道中存在单电子, 能够降低周围质子的纵向弛豫时间, 进而发挥 T_1 加权的磁共振成像(MRI)造影功能. 因此, 以合适的超分子作用力驱动上述过渡金属离子与聚合物纳米材料的复合, 有望制得兼具 MRI 和光热治疗功能的纳米复合材料, 实现对恶性肿瘤的成像和治疗^[21-23].

本文采用氧化聚合方法, 以铁离子作为氧化剂诱发吡咯单体的聚合, 同时与生成的聚氨基吡咯配位, 制备了一种铁离子掺杂的聚氨基吡咯纳米粒子(Fe/Ppy-NH₂ NPs). Fe/Ppy-NH₂ NPs 的胶体稳定性良好, 能够在去离子水中长时间稳定保存. Fe/Ppy-NH₂ NPs 中铁离子的质量分数高达 17.4%, 一方面有助于增强其在近红外光区的消光能力, 使 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的光热转化效率(η , %)高达 37.9%, 可作为一种良好的光热试剂实现对肿瘤的光热治疗; 另一方面有助于利用铁离子 3d 轨道中的单电子降低周围质子的纵向弛豫时间, 使 Fe/Ppy-NH₂ NPs 能够作为 T_1 加权的 MRI 造影剂, 实现对肿瘤的定位. Fe/Ppy-NH₂ NPs 在动物体内的生物安全性良好, 能够在小鼠原位乳腺癌模型的病灶部位富集, 在 MRI 成像和光热治疗中均展现了良好的效果.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

1-氨基吡咯(纯度>98%)和六水合三氯化铁(纯度 99%), 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; DMEM 培养基(高糖)和磷酸盐(PBS)缓冲液(pH=7.2~7.4), 美国 Gibco 公司; 特级胎牛血清, 美国 Gemini 公司; 细胞计数试剂(CCK-8)试剂盒和胰蛋白酶消化液(胰蛋白酶的质量分数为 0.25%), 北京索莱宝科技有限公司; Balb/c 小鼠, 北京维通利华实验动物技术有限公司; 小鼠乳腺癌细胞(4T1), 苏州海星生物科技有限公司.

JEM-2100F 型透射电子显微镜(TEM), 日本电子株式会社(JEOL); UV-2600 型紫外-可见(UV-Vis)分光光度计, 日本岛津株式会社(Shimadzu); LEO-808 型光纤激光器, 深圳理欧光电科技有限公司; Ti27 型红外热像仪, 美国 Fluke 公司; CMac Plus 型酶标仪, 美国 Molecular Devices 公司; ZV-E10 型数码相机, 索尼(中国)有限公司; BDS400 型倒置显微镜, 重庆奥特光学仪器有限责任公司; GE Signa 1.5T 型磁共振成像仪, 美国 GE 公司; Agilent 725 型电感耦合等离子体原子发射光谱仪(ICP-OES), 美国 Agilent 公司.

1.2 实验过程

1.2.1 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的制备 预先配制浓度为 1 mmol/L 的 1-氨基吡咯水溶液和浓度为 100 mmol/L 的六水合三氯化铁水溶液. 在磁力搅拌下(300 r/min), 向装有 100 mL 1-氨基吡咯水溶液的锥形瓶中加入 6 mL 六水合三氯化铁水溶液, 在室温下继续搅拌 24 h. 将混合溶液以 10000 r/min 的速度离心 10 min

后, 用去离子水洗涤沉淀, 即得到 Fe/Ppy-NH₂ NPs.

1.2.2 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的表征 将 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的水溶液滴加到碳支持膜铜网上, 通过 TEM 观察 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的形貌. 通过 UV-Vis 分光光度计测定 Fe/Ppy-NH₂ NPs 在近红外光区的吸收. 通过 ICP-OES 测定 Fe/Ppy-NH₂ NPs 中铁离子的含量.

1.2.3 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的光热性能研究 配制浓度分别为 100 和 200 mg/L 的 Fe/Ppy-NH₂ NPs 水溶液, 对其施加功率密度分别为 1, 2 和 3 W/cm² 的 808 nm 近红外激光, 施加时长为 900 s, 通过红外热像仪监测溶液的温度变化. 配制浓度为 200 mg/L 的 Fe/Ppy-NH₂ NPs 水溶液, 对其施加功率密度为 3 W/cm² 的 808 nm 近红外激光, 加热至溶液不再升温后停止激光照射, 通过热电偶温度计监测升/降温过程中溶液温度随时间的变化, 计算光热转化效率.

1.2.4 Fe/Ppy-NH₂ NPs 对乳腺癌细胞的毒性研究 将 4T1 细胞以每孔 5000 个的密度接种在 96 孔板中, 置于 CO₂ 培养箱中培养 24 h; 然后与浓度分别为 0, 25, 50, 100, 150 和 200 mg/L 的 Fe/Ppy-NH₂ NPs 共培养 24 h; 向每孔中分别加入 10 μL CCK-8 溶液, 继续孵育 2 h 后, 使用酶标仪测试 450 nm 处的光密度值, 进而计算 4T1 细胞的相对存活率, 考察 Fe/Ppy-NH₂ NPs 对乳腺癌细胞的毒性.

1.2.5 Fe/Ppy-NH₂ NPs 对乳腺癌细胞的光热治疗实验 将 4T1 以每孔 5000 个的密度接种在 96 孔板中, 置于 CO₂ 培养箱中培养 24 h; 然后与浓度分别为 0, 25, 50, 100, 150 和 200 mg/L 的 Fe/Ppy-NH₂ NPs 共培养 24 h; 使用功率密度为 0.33 W/cm² 的 808 nm 近红外激光照射孔板 30 min, 再向每孔中分别加入 10 μL CCK-8 溶液, 继续孵育 2 h 后, 使用酶标仪测试 450 nm 处的光密度值, 进而计算 4T1 细胞的相对存活率, 考察 Fe/Ppy-NH₂ NPs 对乳腺癌细胞的光热治疗效果.

1.2.6 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的体内安全性研究 本文的动物实验方案通过了吉林大学第一医院动物伦理委员会的审查, 所有实验均严格按照操作规范进行. 本文实验以健康的雌性 Balb/c 小鼠作为研究对象, 将 200 μg Fe/Ppy-NH₂ NPs 溶于 50 μL 生理盐水, 并通过尾静脉注射至小鼠体内. 24 h 后取血, 分离血清并进行肝肾能功测试以评价 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的短期安全性. 7 d 后对小鼠实施安乐死, 对主要器官进行 H&E 染色以评价 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的长期安全性. 以仅注射了 50 μL 生理盐水的同龄健康小鼠作为对照组.

1.2.7 小鼠原位乳腺癌模型的构建 将含有 500000 个 4T1 细胞的细胞悬液注射至雌性 Balb/c 小鼠的第二对乳房垫下, 继续饲养使其成瘤, 即构建得到小鼠原位乳腺癌模型.

1.2.8 MRI 成像与生物学分布 以小鼠原位乳腺癌模型作为研究对象, 将 200 μg Fe/Ppy-NH₂ NPs 溶于 50 μL 生理盐水, 并通过尾静脉注射至小鼠体内. 24 h 后麻醉小鼠并进行 MRI 测试. MRI 测试后对小鼠实施安乐死, 利用 ICP-OES 对肿瘤组织中的铁含量进行测定, 计算 Fe/Ppy-NH₂ NPs 在肿瘤中的滞留率.

1.2.9 Fe/Ppy-NH₂ NPs 在小鼠原位乳腺癌模型中的升温性能研究 以小鼠原位乳腺癌模型作为研究对象, 将 200 μg Fe/Ppy-NH₂ NPs 溶于 50 μL 生理盐水, 并通过尾静脉注射至小鼠体内. 24 h 后, 向肿瘤部位施加功率密度为 0.33 W/cm² 的 808 nm 近红外激光, 通过红外热像仪监测肿瘤温度随时间的变化.

2 结果与讨论

2.1 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的制备与表征

图 1(A) 为 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的 TEM 照片. 可以看出, Fe/Ppy-NH₂ NPs 具有尺寸均一的类球形形貌, 平均直径约为 (55.2 ± 8.9) nm. 由 ICP-OES 测试结果计算出 Fe/Ppy-NH₂ NPs 中铁离子的质量分数为 17.4%. Fe/Ppy-NH₂ NPs 能够在去离子水中稳定存在. 图 1(B) 为 Fe/Ppy-NH₂ NPs 溶液的 UV-Vis 吸收光谱, 其在 808 nm 处有较强的吸收, 表明 Fe/Ppy-NH₂ NPs 具有吸收近红外光从而作为光热试剂的潜力.

2.2 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的光热性能

由于 Fe/Ppy-NH₂ NPs 溶液在近红外光区有强吸收, 进一步研究了其光热性能. 图 2(A) 和 (B) 示出了在 808 nm 的近红外激光照射下, Fe/Ppy-NH₂ NPs 溶液的温度随时间的变化情况. 随着光照时间的延长, 溶液温度逐渐升高. 当固定溶液浓度不变时, 溶液的温度随着激光功率密度的增加而增加; 当固

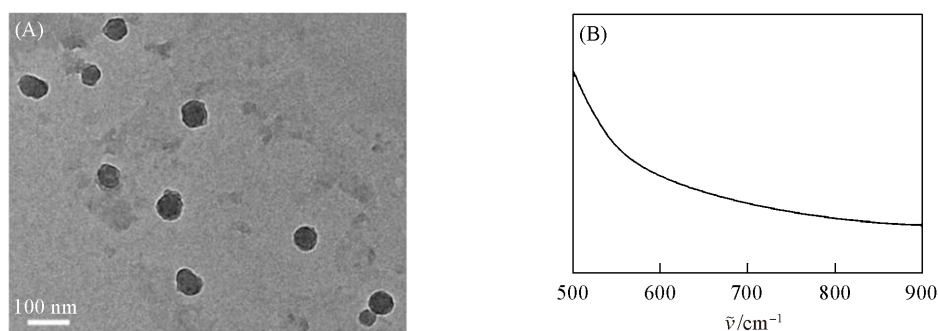


Fig. 1 TEM image(A) and UV-Vis absorption spectrum(B) of Fe/Ppy-NH₂ NPs

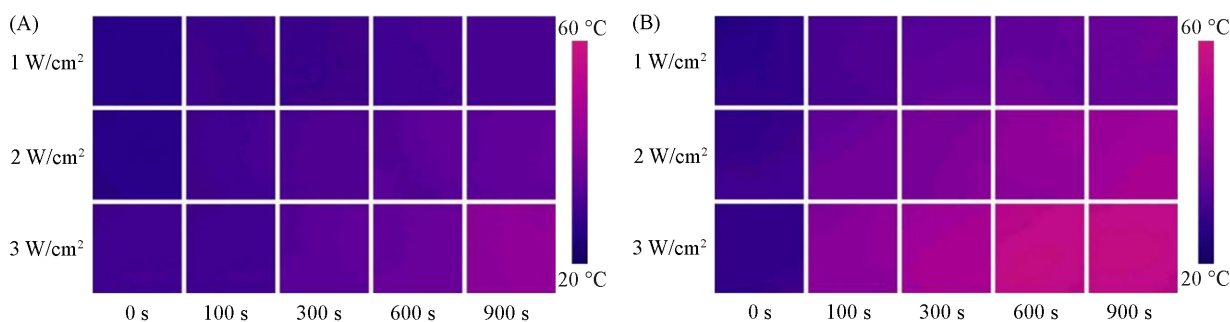


Fig. 2 Temperature increment of Fe/Ppy-NH₂ NPs solutions by altering the laser power density
 $c(\text{Fe/Ppy-NH}_2 \text{ NPs})/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$: (A) 100; (B) 200.

定激光功率密度不变时,溶液的温度随着浓度的增加而增加.在浓度 200 mg/L、激光功率密度 3 W/cm² 条件下,经过 900 s 的激光辐照,Fe/Ppy-NH₂ NPs 溶液可升温至 58 °C,表明 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的光热转化性能良好.

图 3 给出了浓度为 200 mg/L 的 Fe/Ppy-NH₂ NPs 溶液在功率密度为 3 W/cm² 的 808 nm 近红外激光照射下的升温-降温曲线.与红外热成像结果一致,Fe/Ppy-NH₂ NPs 在近红外激光照射下展现出了较强的升温能力.

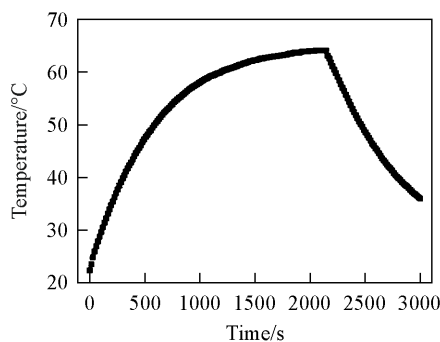


Fig. 3 The real-time temperature of a heating-cooling cycle of Fe/Ppy-NH₂ NPs solution(200 mg/L)

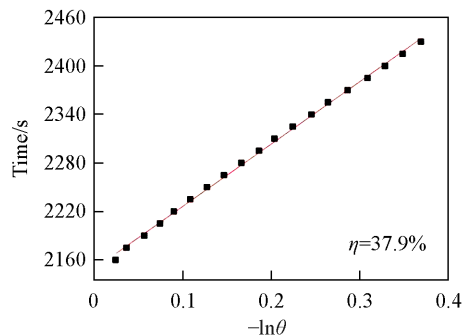


Fig. 4 Calculated photothermal conversion efficiency of Fe/Ppy - NH₂ NPs solution(200 mg/L) based on the time constant for heat transfer

图 3 中降温过程拟合得到的直线的斜率代表着时间常数 τ , τ 值为 173.3 s. 在此基础上,进一步计算得到 Fe/Ppy-NH₂ NPs 的光热转化效率为 37.9%(图 4). 上述结果表明 Fe/Ppy-NH₂ NPs 是一种良好的光热试剂,有望应用于肿瘤的光热治疗中^[25].

2.3 细胞实验

由图 5(A)可见,随着与 4T1 细胞共培养的 Fe/Ppy-NH₂ NPs 浓度的逐渐升高,细胞存活率没有发生明显的降低,即使是在 200 mg/L 的高浓度下,细胞存活率依旧超过了 90%. 上述实验结果表明,

Fe/Ppy-NH₂ NPs对乳腺癌细胞4T1的毒性很低, Fe/Ppy-NH₂ NPs本身并不具备直接杀伤癌细胞的能力.

由图5(B)可见, 在与Fe/Ppy-NH₂ NPs共培养的基础上, 进一步施加功率密度为0.33 W/cm²的近红外激光能够导致4T1细胞的存活率大幅度降低. Fe/Ppy-NH₂ NPs浓度为100 mg/L时, 经过激光辐照, 细胞存活率降低至68.7%. 而在Fe/Ppy-NH₂ NPs浓度为200 mg/L时, 经过激光辐照, 细胞存活率仅有44.4%, 超过半数的细胞已经死亡. 上述实验结果表明, Fe/Ppy-NH₂ NPs在近红外激光照射下产生的热能够发挥光热治疗的功效, 导致4T1细胞大量死亡.

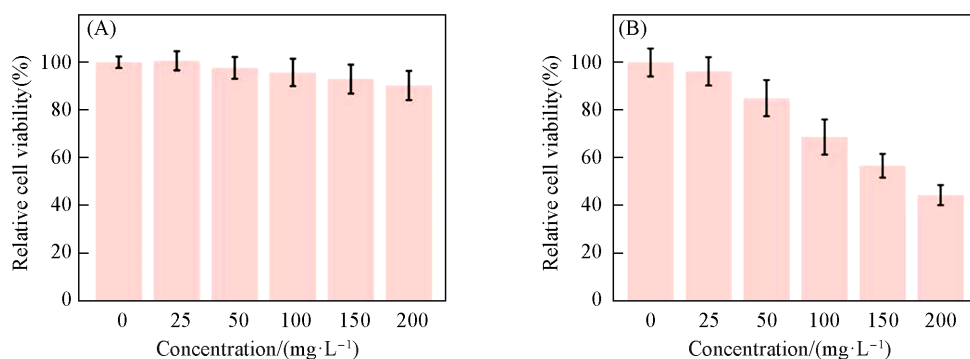


Fig. 5 Relative cell viability of 4T1 cells after 24 h incubation with different concentrations of Fe/Ppy-NH₂ NPs solution before(A) and after(B) 30 min irradiation with 808 nm laser of 0.33 W/cm²

2.4 体内生物安全性

在该部分实验中, 以尾静脉注射了Fe/Ppy-NH₂ NPs的小鼠作为实验组, 尾静脉注射了生理盐水的同龄健康小鼠作为对照组.

图6为注射24 h后对照组和实验组中小鼠的肝肾功能指标结果. 由图6可见, 二组小鼠的总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、尿酸(UA)和肌酐(CREA)等指标均没有明显的差异. 说明Fe/Ppy-NH₂ NPs并没有引起小鼠肝肾功能的变化, 其短期生物安全性良好.

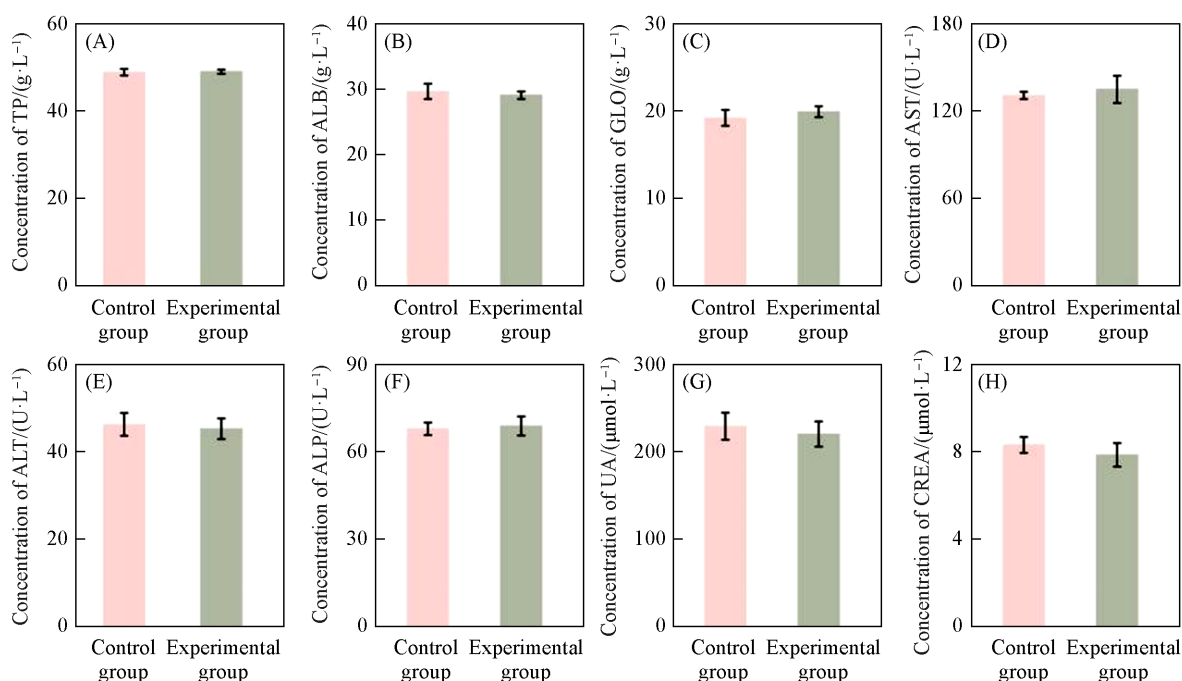


Fig. 6 Major liver and renal functions indexes of mice 24 h after the injection of Fe/Ppy-NH₂ NPs solution(200 mg/L)

The control group is age-matched healthy mice that injected saline.

图7为注射7 d后, 对照组和实验组中小鼠主要器官的H&E染色后的光学照片. 由图7可见, 心、肝、脾、肺和肾等器官中, 细胞形态和结构均正常, 未发生明显的病理学变化. 说明Fe/Ppy-NH₂ NPs并未引起小鼠主要器官的损伤, 其长期生物安全性良好.

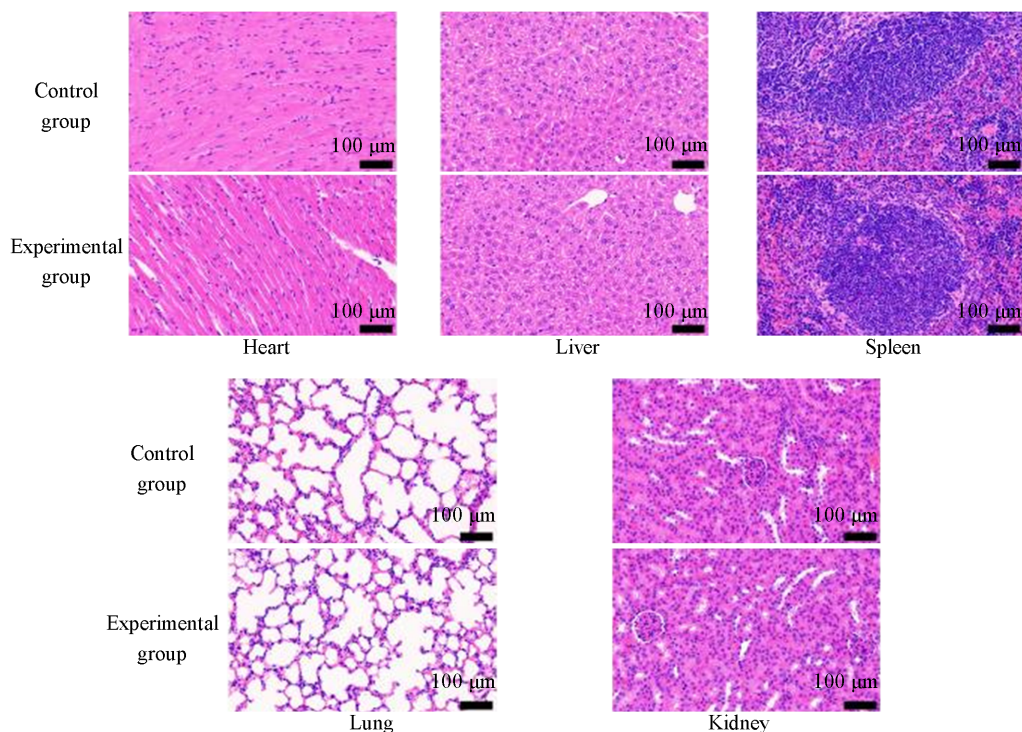


Fig. 7 H&E-stained major organ slices of mice 7 d after the injection of Fe/Ppy-NH₂ NPs solution(200 mg/L)
The control group is age-matched healthy mice that injected saline.

2.5 对原位乳腺癌模型的MRI成像

实体肿瘤的高通透性和滞留(EPR)效应能够实现Fe/Ppy-NH₂ NPs向肿瘤部位的富集, 有利于MRI下对肿瘤的定位^[24]. 图8为对照组和实验组中小鼠的MRI影像. 尾静脉注射24 h后, 实验组中

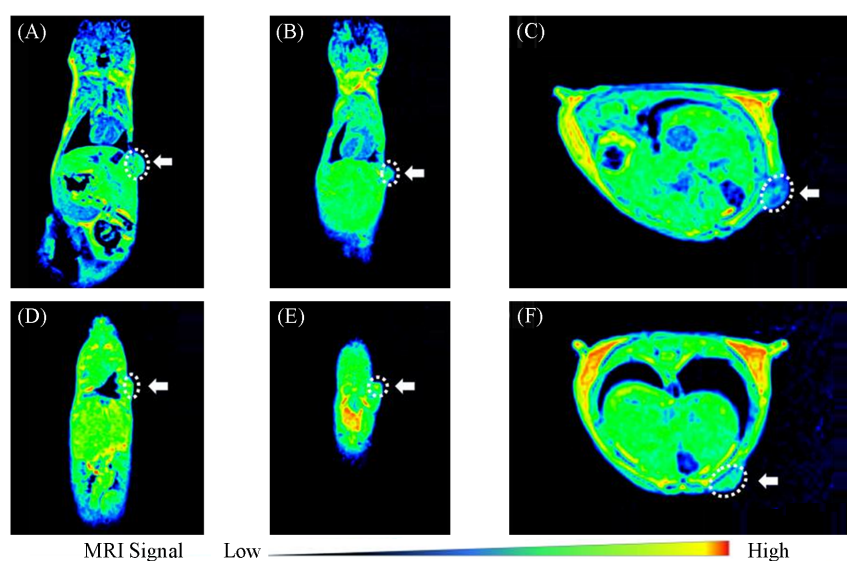


Fig. 8 T_1 -weighted MRI images of 4T1 tumor bearing mice 24 h after the injection of saline(A—C) and 200 mg/L Fe/Ppy-NH₂ NPs solution(D—F)
(A, B, D, E) Coronal view; (C, F) axial view.

小鼠乳房部位的MRI信号明显高于对照组,并且易与周围组织区分.说明Fe/Ppy-NH₂ NPs可作为MRI造影剂用于小鼠原位乳腺癌的MRI成像.

尾静脉注射24 h后,Fe/Ppy-NH₂ NPs在肿瘤部位的富集量可以由肿瘤组织中的铁含量计算得到.图9为Fe/Ppy-NH₂ NPs在5只荷瘤小鼠的肿瘤部位的滞留率,其平均值为(7.24±0.70)%ID/g,处于较高的水平,有利于后续治疗功能的发挥^[26].

2.6 对原位乳腺癌模型的光热治疗

由图10可见,在808 nm近红外激光照射下,尾静脉注射了Fe/Ppy-NH₂ NPs的荷瘤裸鼠的肿瘤部位的升温速率显著提高,在8 min左右就能够达到40 °C.在此基础上延长光照时间,肿瘤温度能够超过42 °C并长时间保持,从而可实现对小鼠原位乳腺癌模型的光热治疗.

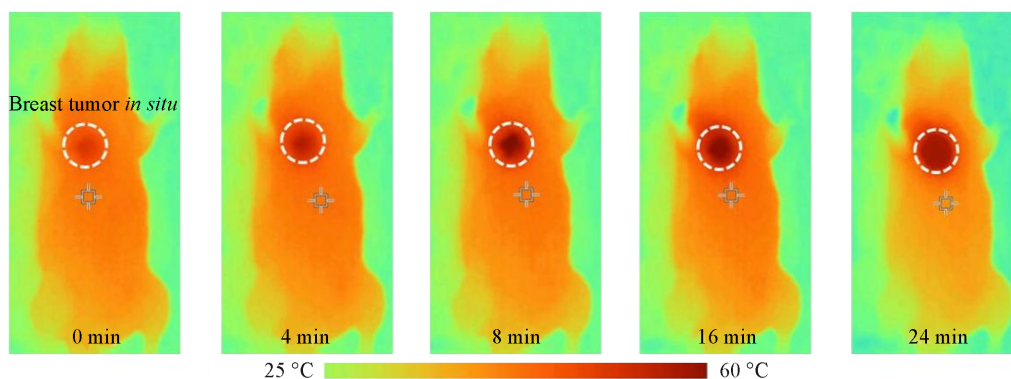


Fig. 9 Biodistribution of Fe/Ppy-NH₂ NPs in the 4T1 tumors 24 h after the injection

The unit %ID/g means the percent of injected dose per gram of tissue.

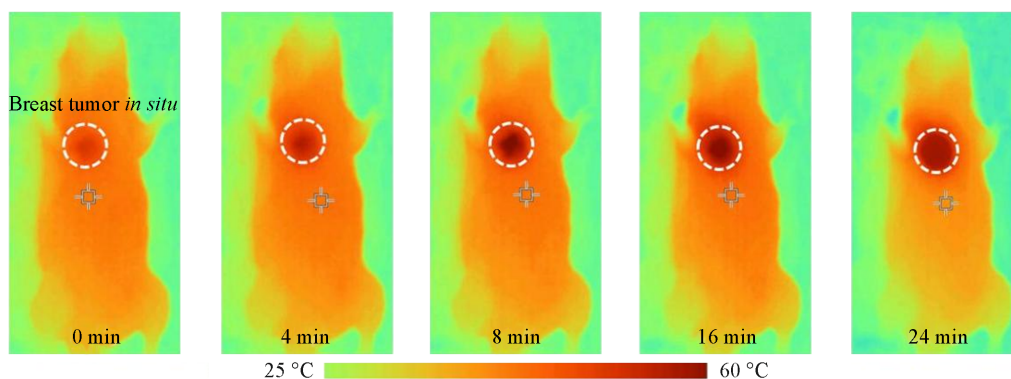


Fig. 10 Infrared thermal images of the 4T1 tumor bearing mice treated with Fe/Ppy-NH₂ NPs under the irradiation of 808 nm laser at the power density of 0.33 W/cm²

3 结 论

设计并制备了一种能够用于原位乳腺癌磁共振成像和光热治疗的铁离子掺杂的聚氨基吡咯纳米粒子(Fe/Ppy-NH₂ NPs). Fe/Ppy-NH₂ NPs是由铁离子诱发的氨基吡咯单体的氧化聚合反应制备的,其胶体稳定性良好. Fe/Ppy-NH₂ NPs中铁离子的质量分数高达17.4%,不仅能够作为T₁加权的MRI造影剂,实现对肿瘤的定位,还能够增强其在近红外光区的消光能力,光热转化效率高达37.9%,是一种良好的光热试剂,能够实现对肿瘤的光热治疗. Fe/Ppy-NH₂ NPs在动物体内的生物安全性良好,能够在小鼠原位乳腺癌模型的病灶部位富集,在MRI成像和光热治疗中均展现了良好的效果.

感谢吉林大学第一医院实验动物中心在动物实验中提供的支持和帮助.

参 考 文 献

- [1] Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F., *CA Cancer J. Clin.*, 2021, 71(3), 209—249
- [2] Arnold M., Morgan E., Rungay H., Mafra A., Singh D., Laversanne M., Vignat J., Gralow J. R., Cardoso F., Siesling S., Soerjomataram I., *The Breast*, 2022, 66, 15—23
- [3] Cao W., Chen H., Yu Y., Li N., Chen W., *Chinese Med. J.*, 2021, 134(7), 783—791
- [4] Kunkler I. H., Williams L. J., Jack W. J. L., Cameron D. A., Dixon J. M., *New Engl. J. Med.*, 2023, 388(7), 585—594
- [5] Gao Y., Liu Z., Liu Y., *World J. Surg. Oncol.*, 2021, 19(1), 280

- [6] Liu S., Wang L., Li S., Meng X., Sun B., Zhang X., Zhang L., Liu Y., Lin M., Zhang H., Yang B., *Biomater. Sci.*, **2019**, 7(12), 4990—5001
- [7] Sui J. H., He M. M., Yang Y. D., Ma M. C., Guo Z. H., Zhao M. D., Liang J., Sun Y., Fan Y. J., Zhang X. D., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12(46), 51198—51211
- [8] Liu S., Wang L., Lin M., Liu Y., Zhang L., Zhang H., *Chinese J. Polym. Sci.*, **2019**, 37(2), 115—128
- [9] Cheng Y., Liu S., Wang L., Liu G., Zhao P., Lin M., Sui K., Zhang H., *Compos. Commun.*, **2020**, 20, 100342
- [10] Liu S. W., Jin H., Yin W. Z., Zhang H., *Chem. J. Chinese Universities*, **2022**, 43(8), 20220345(刘树威, 晋皓, 尹万忠, 张皓. 高等学校化学学报, **2022**, 43(8), 20220345)
- [11] Zhang M., Wang L., Liu H., Wang Z., Feng W., Jin H., Liu S., Lan S., Liu Y., Zhang H., *ACS Appl. Bio Mater.*, **2022**, 5(5), 2365—2376
- [12] Ding Y., Wang C., Ma Y., Zhu L., Lu B., Wang Y., Wang J., Dong C., Yao Y., *Acta Biomater.*, **2022**, 146, 396—405
- [13] Zhao P., Liu S., Wang L., Liu G., Cheng Y., Lin M., Sui K., Zhang H., *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 241, 116344
- [14] MacDonald T., Liu T., Zheng G., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, 6956—6959
- [15] Zhang M., Wang L., Jin H., Zhao N., Liu Y., Lan S., Liu S., Zhang H., *J. Control. Release*, **2023**, 358, 612—625
- [16] Liu H., Zhang M., Jin H., Tao K., Tang C., Fan Y., Liu S., Liu Y., Hou Y., Zhang H., *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2022**, 8(2), 502—511
- [17] Ni C., Ouyang Z., Li G., Liu J., Cao X., Zheng L., Shi X., Guo R., *Acta Biomater.*, **2023**, 163, 474—486
- [18] Bao J., Wang J., Chen S., Liu S., Wang Z., Zhang W., Zhao C., Sha Y., Yang X., Li Y., Zhong Y., Bai F., *ACS Nano*, **2024**, 18, 9100—9113
- [19] Li Z., Yang Y., Wei H., Shan X., Wang X., Ou M., Liu Q., Gao N., Chen H., Mei L., Zeng X., *J. Control. Release*, **2021**, 338, 719—730
- [20] Cai X., Zhu Q., Zeng Y., Zeng Q., Chen X., Zhan Y., *Int. J. Nanomed.*, **2019**, 14, 8321—8344
- [21] Qi S., Lin M., Qi P., Shi J., Song G., Fan W., Sui K., Gao C., *Chem. Eng. J.*, **2022**, 444, 136541
- [22] Zhang M., Jin H., Liu Y., Wan L., Liu S., Zhang H., *Acta Biomater.*, **2023**, 169, 517—529
- [23] Liu S., Zhang M., Jin H., Wang Z., Liu Y., Zhang S., Zhang H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145(1), 160—170
- [24] Kang H., Rho S., Stiles W. R., Yu S., Baek Y., Hwang D. W., Kashiwagi S., Kim M. S., Choi H. S., *Adv. Healthcare Mater.*, **2020**, 9, 1901223
- [25] Liu H., Zhang M. S., Jin H., Tao K. P., Tang C., Fan Y. P., Liu S. W., Liu Y., Hou Y. C., Zhang H., *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2022**, 8, 502—511
- [26] Zhu H., Fan J. L., Wang B. H., Peng X. J., *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 4337—4366

(Ed.: W, K, M)