

基于超分子纳米递送系统的 精准医疗研究进展

陈俊年[#], 张海峰[#], 王海兵[#], 杨火诚, 罗 忠

(重庆大学生命科学学院, 重庆 400044)

摘要 癌症已成为全球公共卫生安全的最主要威胁之一, 严重危害人类的健康和生命安全. 现行的多元化抗肿瘤疗法(如化疗、放疗、光疗和免疫疗法等)已取得重大临床研究进展, 但其严重的毒副作用以及不可控的药物释放行为等因素往往导致抗肿瘤疗效不佳. 因此, 如何有效精准递送药物实现按需给药, 并缓解对正常组织的不良反应是临床研究亟待解决的难题. 近年来, 纳米药物递送系统由于其高载药量、低毒副作用、可控的药物释放性能以及良好的靶向性等优点备受关注. 其中, 基于超分子化学组装的纳米递送体系具有独特的动态可调谐相互作用, 使得其对环境的微小变化较为敏感, 有利于实现其在肿瘤病灶部位的受控形变, 从而达到药物控释的目的, 实现精准医疗. 本文综合评述了超分子纳米递送系统的最新进展, 包括不同类型的超分子纳米递送体系的构建、超分子纳米递送系统的药物控释策略以及超分子纳米递送系统的生物应用. 最后, 探讨了超分子纳米递送系统的精准医疗前景和关键挑战.

关键词 纳米药物递送; 超分子自组装; 精准医疗; 药物控释; 肿瘤治疗

中图分类号 O632

文献标志码 A

doi: 10.7503/cjcu20240267

Research Progress of Precision Antitumor Medicine Based on Supramolecular Drug-delivery Nanosystems

CHEN Junnian[#], ZHANG Haifeng[#], WANG Haibing[#], YANG Huocheng, LUO Zhong^{*}

(School of Life Science, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract Cancer is a major threat to healthcare and people's wellbeing worldwide. Despite the accumulative progress in current antitumor therapies including chemotherapy, radiotherapy, phototherapy and immunotherapy, cancer treatment still remains a major clinical challenge due to insufficient anticancer potency and serious side effects, which are largely associated with the uncontrollable drug release behavior. Therefore, targeted and controlled delivery of anticancer therapeutics to the tumor site emerges as a crucial task to improve tumor inhibition efficacy while alleviating adverse effects to normal cells and tissues. In recent years, drug-delivery nanosystems have gained much attention owing to its high drug loading capacity, low side effects, controllable drug release performance and good targeting effects. Among those emerging drug-delivery nanotechnologies based on supramolecular self-assembly are particularly attractive for cancer therapy on account of the unique dynamic and reversible interaction modes, which endow sensitivity to even small changes in the ambient environment. Based on the above knowledge, this review summarizes the latest progress of supramolecular delivery nanosystems, including the construction of different types of supramolecular nanostructures, controlled drug release strategies through harnessing supramolecular chemistries and biological applications of supramolecular drug delivery nanosystems. In addition, the prospect and

收稿日期: 2024-05-31. 网络首发日期: 2024-06-24.

联系人简介: 罗 忠, 男, 博士, 教授, 主要从事细胞命运调控及其机制研究. E-mail: luozhong918@cqu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 92059107, 32122048)资助.

Supported by the National Natural Science Foundation of China(Nos.92059107, 32122048).

[#] 共同第一作者.

key challenges of supramolecular drug delivery nanotechnology for precision cancer therapy are further discussed.

Keywords Drug delivery nanotechnology; Supramolecular self-assembly; Precision medicine; Controlled drug release; Tumor therapy

肿瘤作为危害人类健康的第二大疾病,给人类生命健康安全带来重大威胁^[1-3].目前,临床抗肿瘤策略大多基于有机小分子或抗体类药物^[4-8],但由于药物分子稳定性不佳、易代谢以及缺乏靶向性等缺点,导致其生物利用度低并伴有不可控的毒副作用^[9-11].近年来,随着纳米技术的蓬勃发展,基于纳米载体的药物递送系统逐渐在医学领域获得广泛关注.目前,已发展一系列纳米药物递送系统,如共价有机框架、金属纳米颗粒、超分子纳米载体等.与基于共价键紧密结合的纳米递送系统不同,超分子纳米递送系统利用亲疏水性质、静电相互作用、氢键、配位键等动态可调谐分子间作用力发生自组装,而后对药物进行封装,从而实现药物递送^[12-16].由于超分子作用力相对较弱,赋予了超分子纳米系统可逆和可切换的特性.此外,动态非共价相互作用在特定情况下可对外部刺激作出反应,有利于构建原位响应性纳米递送系统,实现目标时间和位点可控的药物递送,从而增效抗肿瘤效应^[17-21].其中,脂质体、纳米颗粒以及胶束是目前最为常见的纳米级载体,已被广泛用于临床纳米药物递送^[22-27].如,第一例被美国食品药品监督管理局(FDA)批准的纳米药物盐酸阿霉素(DOX)脂质体 DOXIL[®]是由聚乙二醇化脂质体负载阿霉素制备而成,两亲性聚乙二醇化脂质体分子由于亲疏水相互作用自组装形成纳米颗粒,有效封装 DOX,减少了其不可控的药物释放行为,显著增加了肿瘤部位药物的蓄积并降低了心脏毒性,该纳米药物在临床上的成功应用为改善传统药物疗效提供了新思路^[28].

随着超分子纳米药物递送系统在临床上的广泛应用,如何可控释放药物实现精准医疗逐渐成为关注的重点.有效的药物控释性能不仅可减少药物对正常细胞的毒副作用,还可减少循环过程中药物的不可控降解,从而增加其生物利用度,达到增强疗效的目的^[29-32].近年来,基于不同类型材料的纳米递送系统通过功能化改性、修饰靶向基团或利用载体受控解离的特性实现了其对肿瘤细胞的选择性药物递送,有效减少了药物在循环过程中的泄露问题^[33-36].此外,为了进一步提高其精准医疗的特异性,科研工作者巧妙利用超分子自组装体系对肿瘤特征信号因子的响应能力,开发了一系列可特异性响应肿瘤微环境(TME)与胞内环境的纳米递送系统,仅在肿瘤病灶部位选择性释放药物,实现对病灶的靶向治疗^[37-40].

基于此,本文综合评述了基于不同分子间作用力构建的超分子纳米递送系统的设计原则,并进一步概述了超分子纳米递送系统药物控释策略及精准医疗意义.最后,总结了超分子纳米递送系统实现可控精准医疗在临床治疗中的意义与应用前景.

1 超分子纳米药物递送系统的构建

超分子纳米药物递送系统的出现为药物的运输与靶向提供了重要的研究方向,解决了传统药物的靶向性差、渗透性不佳以及稳定性差等问题^[41].目前,已有大量基于不同非共价力(氢键作用、静电作用、亲疏水作用、配位键、 π - π 堆积作用)的超分子纳米药物递送系统被开发出来,并用于临床药物递送^[42].

1.1 基于氢键作用构建的超分子纳米药物递送系统

氢键作用力是由氢原子与电负性大的原子或分子形成,常作为构建超分子纳米递送系统的驱动力^[43,44].具有自组装特性的天然小分子不用经过复杂的结构修饰过程,可通过氢键等非共价相互作用力直接组装成超分子纳米结构,因此,在用于开发超分子纳米药物递送系统时有很大的前景^[45,46].如 Wang 等^[47]设计了由两种小分子化合物通过氢键作用力组装而成的天然超分子纳米药物递送系统(NMC).齐墩果酸(OA)和甘草次酸(GA)是具有代表性的NMC,且OA的羧基基团表现出亲水性,并倾向于与GA的亲水表面结合(即氢键供体和受体),通过氢键相互作用增加了亲水表面附近的连接性.分子的平面空间构型也有利于分子骨架之间形成氢键,为共组装的发生提供驱动力.

此外,氢键作用力构建的超分子纳米药物递送系统不仅可用于治疗肿瘤,在组织修复方面也有很

好的前景. Liu等^[48]基于氢键作用力设计了由*N*-[三羟甲基]丙烯酰胺(THMA)、聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)和海藻酸钠(SA)组成的超分子纳米递送系统,利用THMA中的大量碳碳双键和羟基,在紫外光照射下,引发剂使THMA与PEGDA产生化学交联形成网络,同时,SA大分子链上的羟基通过氢键与THMA/PEGDA网络进一步交联形成网状复合物.网状复合物中的氢键作用力还增强了超分子纳米递送系统的组织粘附性,促进伤口修复.

1.2 基于静电相互作用构建的超分子纳米递送系统

除氢键作用力驱动超分子纳米递送系统的形成外,不同的纳米材料之间也可通过静电引力结合,实现纳米药物递送系统的自组装^[49-52]. Zhao等^[53]利用静电相互作用力将胍基功能化的阳离子聚碳酸酯高分子(pEt-20)和临床前药粘菌素甲磺酸粘菌素(CMS)进行自组装形成纳米联合递送体系(CMS-pEt-20 NP)来缓解携带可转移粘菌素耐药基因1(MCR-1)细菌的耐药性.该纳米系统中pEt-20的胍基与CMS上的磺酸基产生静电作用力,在静电相互作用力的基础上,自组装的超分子纳米药物递送载体CMS-pEt-20 NP可以与细胞膜发生较强的相互作用,其中CMS可改变细胞膜渗透性,破坏细胞膜完整性,使更多的pEt-20进入细菌细胞质,导致细菌细胞内容物的沉聚和活性氧(ROS)的升高,实现抗菌作用.为了提高超分子纳米药物递送载体的载药率, Wang等^[54]利用静电相互作用力构建了一种新型的纳米载体,利用工程化的带正电荷的超电荷蛋白(SUPs)和带负电荷的聚乙二醇(PEG)羧基在静电相互作用力的基础下形成随机卷曲的结构.这种蛋白质复合纳米载体具有中空的球形结构,能够装载依托泊苷(ETO),研究表明,此种药物装载效率较纯药物高4倍.

1.3 基于亲疏水相互作用构建的超分子纳米递送系统

亲疏水相互作用是生物大分子自组装、高分子间相互作用的重要驱动力,在纳米递送系统的构建中发挥着重要作用.如通过亲疏水作用力组装形成的超分子纳米载体(脂质纳米颗粒, LNP)已被用于临床药物递送^[55,56]. LNPs的两亲性组分可分别接受功能化修饰,在有效负载药物的同时引入靶向基团,从而兼顾靶向性和治疗效果^[57].脂质纳米载体的种类较多,包括固体脂质纳米颗粒、微乳液、脂质体和混合脂质纳米颗粒等^[58].脂质体超分子纳米递送载体能够与靶向的活细胞之间通过膜融合的方式将体外药物递送进入活细胞胞质,达到治疗目的,如Yang等^[59]利用链亲和素(STA)和生物素的疏水端来构建脂质体,该脂质体与脂肽CPK4特异性修饰细胞系发生膜融合作用,有效传递多种化合物药物,实现治疗作用(图1).为了降低药物的毒副作用以及提高药物溶解性和递送效率^[60], Zhao等^[61]通过亲疏

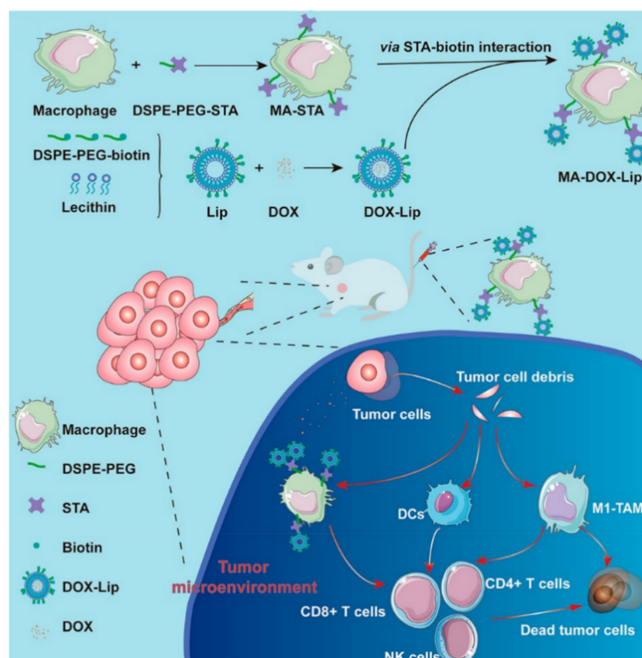


Fig. 1 Schematic illustration of the macrophage-derived vesicle system for tumor therapy^[59]

Copyright 2022, American Chemical Society.

水相互作用力构建了一种基于聚乙二醇、聚丙二醇和聚己内酯的纳米胶束递送系统(EPC), 并利用其两亲性有效封装阿柏西普, 而后通过角膜-巩膜途径局部递送至眼后段. 这类亲疏水作用力构建的自组装纳米药物递送载体能够在离体猪眼模型中穿透角膜, 并在激光诱导脉络膜新生血管(CNV)小鼠模型中向视网膜输送临床药物阿柏西普, 导致CNV消退. 这类聚合物纳米胶束可能是一种有前途的局部抗血管内皮生长因子(VEGF)生成的药物递送平台, 用于治疗视网膜疾病. 不仅如此, 聚合物纳米胶束作为一种稳定的纳米递送系统, 同样也能克服口服递送的障碍^[62].

1.4 基于配位键作用力构建的超分子纳米递送系统

在超分子纳米递送领域, 通过配位键构建的超分子纳米递送系统应用广泛, 如通过将海藻酸钠(SA)与稳定的生物相容性较高的金纳米颗粒通过配位作用构建纳米递送系统, 其能够有效降低金纳米颗粒的肾脏清除率, 在光热治疗剂的作用下提高治疗效果^[63]. 还有金属离子与多氨基酸配位, 金属离子与多酚配位等超分子纳米递送系统^[64, 65]. 其中, 基于有机化学键与金属元素之间的配位键组装而成的多维纳米框架是目前的研究热点, 金属有机框架(MOF)由于其独特的理化性能以及动态药物控释能力备受关注^[66, 67]. 如Li等^[68]通过钙与DOX的羟基之间的配位相互作用形成含有CaO₂和DOX的复合纳米粒子, 并将其负载到聚多巴胺涂层的铁基MOF上(MCDP), 协同厌氧双歧杆菌(Bif)进行协同化疗和化学动力学治疗乳腺癌. 该超分子纳米递送载体通过Bif靶向能力可以靶向实体瘤的缺氧区域, 在肿瘤组织中积累后, 复合纳米粒子就会通过酸性肿瘤微环境中的Fe²⁺与自身产生的过氧化氢之间发生芬顿(Fenton)反应产生羟基自由基[图2(A)]. 此外, 这类具有配位作用的MOFs本身也可诱导细胞特定通路的激活来实现抗肿瘤效应的功能, 如Chen等^[69]利用配位自组装而成的MOF-801与胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤寡脱氧核苷酸(CpG ODN)以及具有血管破坏功能的5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸干扰素基因(STING)激动剂形成纳米颗粒(MOF-CpG-DMXAA), 实现对CpG ODN和DMXAA的靶向递送. 其中, MOFs不仅可以作为药物递送载体, 还可以通过Toll样受体4(TLR4)作为STING刺激剂, 通过重新编程肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、促进树突状细胞(DC)成熟以及破坏肿瘤血管生成, 协同改善肿瘤微环境[图2(B)].

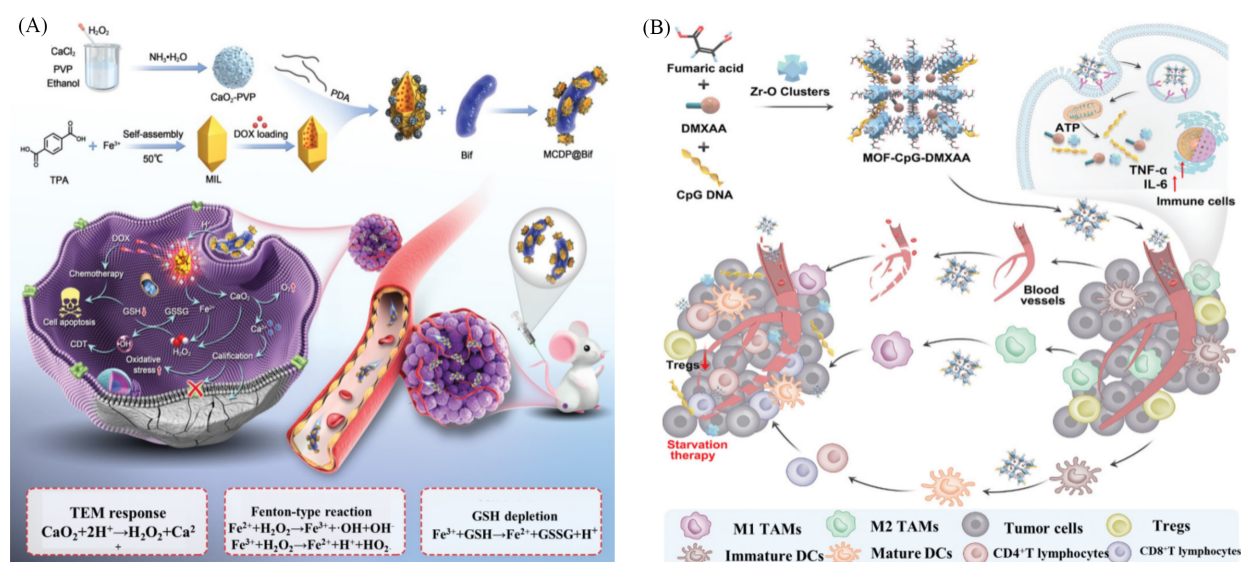


Fig. 2 Schematic illustration showing the fabrication process and antitumor mechanism of the MCDP@Bif(A)^[68], schematic diagram of the preparation MOF-CpG-DMXAA and its mechanism on boosting anticancer immunity(B)^[69]

(A) Copyright 2023, Wiley-VCH; (B) Copyright 2023, Wiley-VCH.

1.5 基于 π - π 堆积作用构建的超分子纳米递送系统

π - π 堆积作用主要存在于芳香化合物中, 是与氢键同样重要的非共价键相互作用力, 研究人员借助这种非共价力促进不同分子之间自组装形成聚合物^[70, 71], 从而改善药物的递送效果^[72, 73]. Xi等^[74]通

过在BODIPY支架(AN-BDP)上引入蒽环来形成自组装光敏剂。具体而言, AN-BDP与两亲嵌段共聚物(DSPE-PEG)之间通过蒽环的强 π - π 堆积作用自组装形成稳定的光敏剂纳米颗粒(AN-BDP NPs)。这种策略能够大大提高超分子递送系统的稳定性, 并增强药物在肿瘤部位的蓄积, 且加入的蒽环也可在红外光照射下产生单线态氧, 对肿瘤细胞起到杀伤效果。此外, 借助 π - π 堆积作用还能够使不同分子之间进行自组装, 形成不同于常规纳米颗粒的碳纳米管递送系统用于药物递送。Ko等^[75]针对皮肤由于紫外线作用引起的炎症开发了一种基于碳纳米管(CNTs)的递送系统。他们利用 π - π 堆积作用组装而成的单壁碳纳米管(SWCNT)实现对酪氨酸酶(SaTy)的定向递送, 从而保护皮肤免受光损伤。在反向渗析电池的作用下, SaTy-SWNT复合物的输送深度达到约300 μm , 通过SaTy介导的交联实现真皮胶原蛋白的致密化, 使受影响区域的光致皱纹减少了66.3%。

2 响应性超分子纳米递送系统

超分子纳米药物递送系统已在疾病治疗领域得到广泛应用, 氢键、配位键和疏水性相互作用常用于构建超分子纳米递送系统, 这些相互作用力具有动态调节性, 能根据刺激做出相应的响应。而为了进一步提高其在肿瘤病灶中的药物控释能力, 实现按需给药, 科研工作者巧妙利用外源刺激(激光、超声波、X射线等)破坏系统中存在的氢键、配位键和疏水性相互作用等实现药物可控释放, 这种响应性释放策略显著提高了药物利用度和生物安全性^[76-79]。此外, 由于肿瘤微环境固有特征, 科研人员也以此设计了一系列基于微环境响应的纳米递送系统。这些递送系统经内源性刺激[如ROS、谷胱甘肽(GSH)、酸碱度(pH)、酶等]作用时, 能够选择性解离并释放药物分子, 实现对肿瘤病灶部位特异性给药^[80,81]。

2.1 外源刺激响应性超分子纳米递送系统

外部刺激的介入可以在一定程度上通过人工介导的反应来治疗癌症, 外部刺激正逐渐使靶向、定时和定量治疗成为现实, 促进肿瘤治疗的发展^[82,83]。

2.1.1 光热响应性超分子纳米递送系统 光热响应纳米递送系统可通过光热剂在激光照射下发生构象与化学组分等变化释放药物, 一方面, 纳米系统响应外部光能, 通过破坏氢键、配位键和疏水性相互作用等实现治疗药物的精确递送; 另一方面, 光热效应增强了药物的释放和渗透, 因此, 选择合适的光热剂至关重要^[84-86]。

Ahn等^[87]利用两亲性磷脂的亲疏水相互作用形成膜状结构包裹在液态金属共晶镓铟(EGaIn)表面, 并进一步修饰叶酸来增强对肿瘤细胞的靶向性。磷脂膜包裹的EGaIn带负电, 可通过静电相互作用力吸附带正电的DOX, 同时, 磷脂基表面涂层修饰叶酸以增强纳米递送系统的靶向性。在近红外光照射下, 液态金属的光热特性会吸收能量, 从而诱导球形到棒形的形状改变, 所产生的应力破坏由于亲疏水性相互作用组装形成的磷脂膜, 促进药物释放。为了进一步改善液态金属纳米递送系统的生物相容性, Wu等^[88]将化疗药物DOX通过配位键加载到碳化钒(V_2C)上制备成新型超分子纳米药物递送系统, V_2C 是一种用于生物医学的新型二维纳米材料, 具有优异的光热转换和载药性能, 并因其可生物降解的特性而被证明是安全的, 近红外光照射促进 V_2C 分解, 系统中的配位键被破坏, 从而以可控的方式释放DOX, 抑制肿瘤的生长和转移。此外, 为了进一步增强抗肿瘤疗效, Zhang等^[89]构建了原位点击增强化疗疗效的纳米递送体系, 将类化疗药物(OPYO)与光热剂(TPE-Ni)包覆于具有温度响应性质的两亲性磷脂材料, 通过疏水性相互作用形成热敏脂质体, 随后在近红外激光照射下, 光热剂产生大量热量破坏疏水性相互作用, 使纳米递送体系解离, 释放具有炔基的OPYO分子。随后可通过氨基-炔点击化学反应原位结合肿瘤胞内蛋白并使其失活, 诱发肿瘤免疫原性死亡。同时, 光热分子产生的热效应不仅可用于光热治疗, 还可促进点击化学反应的进行, 从而进一步增强肿瘤消融。

2.1.2 超声响应性超分子纳米递送系统 超声(US)的应用解决了近红外光组织穿透浅、辐射损伤不可避免的问题^[90-94]。作为一种非侵入性、穿透组织的机械波, 超声可以聚集在肿瘤深部组织中, 对健康组织不会造成损害^[95,96]。如Li等^[97]通过聚乳酸-乙醇酸(PLGA)的疏水性相互作用形成亲水核, 将 H_2O_2 包

覆在内,并在聚合体的外壳中通过配位键吸附 Fe_3O_4 纳米颗粒,构建了 PLGA- $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 聚合体. 这种聚合体合理、有效地隔离了 H_2O_2 和 Fe_3O_4 , 防止 Fenton 反应在缺乏 US 刺激条件下触发,从而确保了生物安全. 一旦在 US 的作用下,该聚合物囊泡的疏水性相互作用力被破坏,当暴露于 US 超过 30 min 时,聚合物就会发生严重变形, H_2O_2 和 Fe_3O_4 之间的屏障被去除,从而触发 Fenton 反应产生 $\cdot\text{OH}$, 利用 US 摧毁载体避免了药物在到达肿瘤部位之前对其它健康组织和细胞的影响,实现人工控制药物的释放和治疗. 与之类似, Zhao 等^[98]通过疏水性的前药 3,3'-聚乙二醇二丙酸紫杉醇(DP)和两性亲水负载铂纳米酶的 3,3'-聚乙二醇二丙酸-Ce6(DC)通过亲疏水相互作用形成稳定的胶束,实现结肠癌的超声响应性治疗. 在超声作用下产生的高热能够破坏胶束的分子间作用力,实现药物的可控释放. 此外,释放的铂纳米酶具有多种类酶活性,增强声动力疗效的同时缓解肿瘤缺氧.

2.1.3 X 射线响应性超分子纳米递送系统 X 射线也是一种重要物理刺激,放射增敏剂能够通过吸收 X 射线产生 ROS 引起癌细胞死亡^[99-102]. 如 Zhang 等^[103]构建了一种基于配位键组装而成的 $\text{Cu}_2(\text{OH})\text{PO}_4$ 超分子纳米系统,该系统可在 X 射线照射下通过光电子转移过程生成 Cu^1 , 而后以 Cu^1 为催化剂,通过类芬顿反应将肿瘤微环境中过表达的 H_2O_2 有效分解为羟基自由基,最终诱导癌细胞凋亡和坏死. 为了进一步解除 X 射线在组织深度的限制, Deng 等^[104]报道了一种利用脂质体包覆金纳米颗粒(GNPs)和光敏剂维替噻吩(VP)的超分子纳米递送系统, GNPs 和 VP 由于其疏水特性共嵌入脂质体中,随后该纳米递送系统利用 GNP 的辐射增敏作用增效 ROS 的生成. ROS 的积累会引发脂质体破裂,从而释放封装的 DOX, 并促进放/化疗疗效.

2.2 内源刺激响应超分子纳米递送系统

除了外界刺激诱发的药物靶向递送外,研究人员也利用肿瘤微环境的多种独特理化性质(如酸性 pH 环境、氧化还原环境、酶的异常表达等),巧妙设计肿瘤微环境响应性超分子纳米递送系统,以实现病灶部位的精准给药^[105-108].

2.2.1 pH 响应性超分子纳米递送系统 与正常细胞微环境相比,肿瘤细胞微环境由于低 pH 常被用于构建响应性超分子纳米递送系统^[109-111]. 如 Jiang 等^[112]将带负电荷的顺乌头酰修饰到 DOX 上形成顺乌头酰-阿霉素(CAD),而后与聚阳离子聚乙烯亚胺(PEI)通过静电相互作用吸附形成超分子纳米递送系统,随后进一步与醛基改性的 PEG 反应形成酸响应的席夫碱键. 席夫碱键在微酸性肿瘤环境特异性断裂,随后触发 DOX 的释放,引发肿瘤细胞的免疫原性死亡(ICD)[图 3(A)]. 为了进一步增强超分子纳

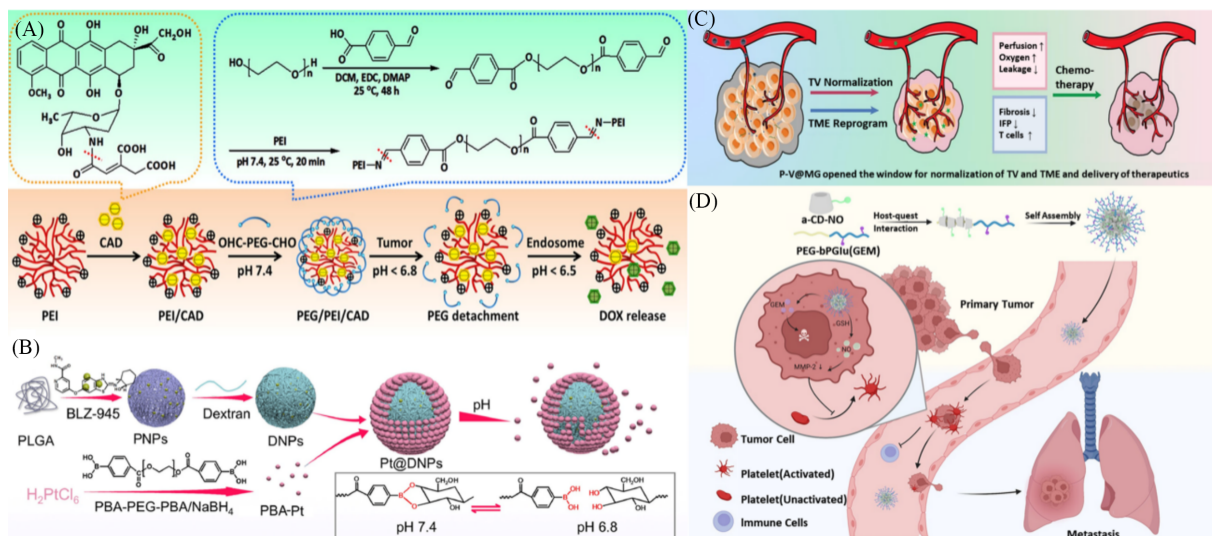


Fig. 3 Construction of the sequentially pH-responsive DOX delivery nanosystem(A)^[112], co-assembly process of Pt@DNPs(B)^[113], mechanism of the pH-responsive anti-angiogenic nanodrug delivery system(C)^[114], illustrative scheme of the preparation and application of nanocarriers(D)^[118]

(A) Copyright 2021, American Chemical Society; (B) Copyright 2021, Elsevier; (C) Copyright 2023, Elsevier; (D) Copyright 2022, American Chemical Society.

米递送系统的渗透性, Sun 等^[113]构建了利用苯硼酸(PBA)与葡聚糖的邻二醇结构之间的氢键作用力组装而成的纳米平台(Pt@DNPs)[图 3(B)]. Pt@DNPs 在天然 pH 下稳定, 而在肿瘤酸微环境中, PBA 与葡聚糖间的硼酸酯键亲和力变弱, PBA-Pt 从载体中释放出来, 随后 DNPs 暴露. PBA-Pt 则通过 PBA 片段的唾液酸残基渗透到肿瘤组织的更深区域并发挥作用, 这极大地提高了肿瘤治疗的效果. 同时, 纳米药物在体内滞留时间与治疗效果相关, 为了延长体内滞留时间, Shen 等^[114]根据内部刺激 pH, 构建了酸性响应性聚合物聚(乙二醇)-b-聚己内酯-b-聚(β -氨基酯)形成的胶束壳(PHMEMA), PHMEMA 由亲疏水性相互作用驱动形成, 弱酸性肿瘤微环境减弱亲疏水相互作用从而诱导胶束壳 PHMEMA 脱落, 随后缓慢释放抗血管生成药物, 促进肿瘤血管正常化和肿瘤微环境重编程来实现肿瘤的治疗[图 3(C)].

2.2.2 GSH 响应性超分子纳米递送系统 除了 pH 值差异外, 微环境中高含量的 GSH 也被广泛应用于响应性超分子纳米递送系统的智能设计^[115-117]. 如 Yu 等^[118]制备了由一氧化氮(NO)和吉西他滨(GEM)组成的超分子纳米平台(NCNO/GEM), 利用 NO 供体 S-亚硝基-N-乙酰青霉胺(SNAP)修饰的环糊精(α -CD)(α -CD-NO)与 GEM 偶联的聚乙二醇化聚谷氨酸[PEG-b-PGLu(GEM)]之间的主客体相互作用制备了 NCNO/GEM. 其中, α -CD-NO 响应高 GSH 环境破坏主客体相互作用从而释放 NO, 从而抑制肿瘤转移, 并且促进 NCNO/GEM 系统的降解, 增强递送系统的降解性能[图 3(D)]. 为了进一步提高超分子纳米递送系统的载药率, Yi 等^[119]通过金属铁与单宁酸(TA)之间的配位键组装形成网状复合物(Fe&TA), 并负载二硫键功能化修饰的紫杉醇(diPTX)前药, 成功构建了具有高 PTX 负载能力的 diPTX@Fe&diPTX@Fe&TA 复合物纳米颗粒. 该系统具有令人满意的载药能力、良好的生物相容性, 其仅在肿瘤微环境高浓度的 GSH 作用下将 PTX 前药转化为活性 PTX, 随后破坏了微管聚合和解聚的平衡, 最终导致肿瘤细胞凋亡.

2.2.3 ROS 响应性超分子纳米递送系统 在正常细胞中, ROS 是维持生命活动和细胞通讯的重要成分, 而肿瘤区域的氧化还原状态明显高于正常组织, 因此, 可基于肿瘤微环境中高 ROS 开发一种用于肿瘤治疗的 ROS 响应性超分子纳米递送平台^[120-123]. 如 Cao 等^[124]利用 ROS 敏感聚合物和脂质聚合物的两亲性自组装形成纳米颗粒, 随后封装喜树碱(CPT)和顺铂前药[Pt(IV)]. 该纳米递送系统在肿瘤内高 ROS 作用下破坏脂质体稳定性并释放 CPT-Pt(IV), Pt(IV)在肿瘤微环境还原为顺铂(Pt), 随后激活环磷酸鸟苷-腺苷磷酸合成酶(cGAS)-STING 通路, 诱导 DC 细胞成熟并增强 CD8⁺ T 细胞在结直肠癌小鼠模型上的肿瘤浸润[图 4(A)]. 类似地, Han 等^[125]利用 ROS 敏感聚合物的两亲性自组装成纳米颗粒并封装 Pt(IV)和 MCT1/4 抑制剂(Syro)制备超分子纳米递送系统 NP2, 该系统 NP2 到达肿瘤病灶部位后, 响应细胞内高浓度的 ROS 并发生原位降解, 释放 Syro 抑制 MCT1/4 通路, 导致外部乳酸水平降低和细

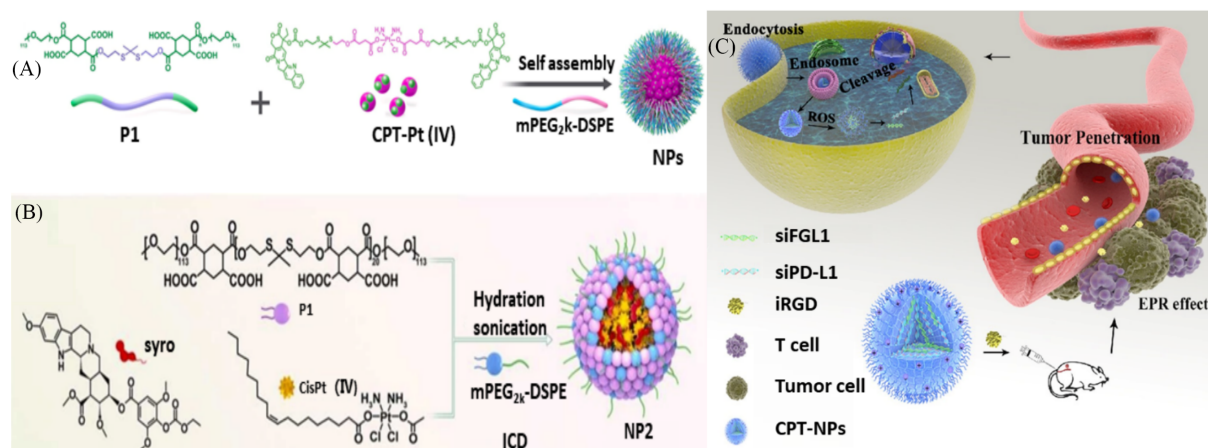


Fig. 4 Schematic illustration of the synthesis and antitumor mechanism of CPT-Pt(IV) NPs(A)^[124], the construction of NP2 drug delivery nanosystem and its tumor-killing effect(B)^[125], schematic diagram of the synthetic procedure of CPT-NPs(C)^[126]

(A) Copyright 2022, Elsevier; (B) Copyright 2023, Elsevier; (C) Copyright 2021, Elsevier.

胞内乳酸大幅升高,从而有效地重塑乳酸分布.此外,细胞内高乳酸和Pt浓度刺激了ROS的产生,从而导致了内质网应激,并级联触发ICD的发生[图4(B)].

为了进一步增强肿瘤靶向积累能力并降低药物全身毒性,Wan等^[126]通过两亲性ROS敏感聚合物的自组装性能负载siRNA,同时利用聚阳离子材料 ϵ -聚-L-赖氨酸(PLL)与siRNA的静电吸附作用增效对核酸药物(siFGL1, siPD-L1)的负载率,同时在表面修饰肿瘤穿透肽增效靶向性,形成最终的超分子递送系统CPT-NPs.当递送系统到达肿瘤病灶部位后,胞内高ROS水平破坏递送系统的稳定性,从而导致药物的原位靶向释放.释放的siFGL1和siPD-L1干扰肿瘤FGL1和PD-L1蛋白的表达,进而导致细胞死亡[图4(C)].

2.2.4 酶响应性超分子纳米递送系统 在肿瘤发生发展的过程中,部分酶[如基质金属蛋白酶(MMP)等]在肿瘤处异常表达,且诸多疾病都与酶的功能失调或表达失调有关,因此,利用不同疾病模型中酶表达的变化设计出一系列酶响应性超分子纳米递送系统^[127,128],通过修饰酶特异性切割底物或酶敏感肽,在肿瘤病灶部位实现酶响应性药物释放.

如Luo等^[129]通过亲疏水相互作用力构建了一种pH/氧化还原/酶敏感介孔纳米载体,最外层通过明胶(GTn,一种MMP-2响应的天然聚合物)包覆装载DOX的介孔二氧化硅纳米颗粒,组装好的GTn壳与含二硫化物的交联剂原位反应,形成氧化还原敏感的纳米交联复合物.到达肿瘤部位后,最外层的明胶层被MMP-2切割,破坏复合物稳定性并释放DOX,随后载体进一步内化到肿瘤细胞中,胞内高ROS充分降解交联剂组分,进一步加速了细胞内DOX的释放.与之类似,Gao等^[130]通过MMP敏感肽(CPLGLAGG)桥接DOX与透明质酸(HA),随后由于复合物组分的亲疏水相互作用,组装形成超分子纳米递送系统(HA-Psi-DOX),用于靶向肿瘤部位并原位释放药物.当递送系统到达肿瘤部位时,能够被肿瘤细胞过表达的MMP-2切割破坏其亲疏水相互作用并释放DOX,从而导致肿瘤细胞发生免疫原性死亡.而为了增强肿瘤细胞对纳米递送体系的摄取,Kou等^[131]通过赖氨酸偶联脂质体的亲疏水相互作用自组装形成纳米颗粒,并负载DOX和索拉非尼(SRF)药物,随后进一步修饰MMP-2敏感肽(PLGIAG),实现酶响应性药物释放.当纳米颗粒到达病灶部位时,PLGIAG被肿瘤微环境过表达的MMP-2识别并切割,随后暴露的赖氨酸与氨基酸转运蛋白结合,增强纳米药物的摄取,实现抗肿瘤疗效的增强.

3 超分子纳米递送系统的生物医学应用

基于上述超分子递送体系的设计原则,研究人员将其用于临床药物的递送,以期有效解决传统抑制剂递送效率不佳等难题.如利用递送系统有效递送小分子抑制剂、核酸或蛋白类药物等,不仅能够有效防止药物的不可逆降解,减少对正常细胞的毒副作用,也可以提高药物的生物利用度,实现靶向抗肿瘤效应.

3.1 超分子纳米系统用于小分子药物递送

小分子化疗药物是目前临床抗肿瘤治疗中最常用的药物(如DOX、顺铂、紫杉醇等),已取得重大研究进展^[132-135].但化疗过程中往往伴随难以避免的毒副作用,患者通常会出现多种不同严重程度的不良反应,如呕吐、脱发、免疫力大幅降低、骨髓抑制等^[136-138].对此,利用药物递送策略对化疗药物进行改性以减轻化疗对患者带来的副作用.传统的纳米药物递送系统策略是通过共价作用将递送系统与药物进行化学连接,一方面,化学修饰过程复杂繁琐,且易引入副反应产物;另一方面,共价键的断裂需克服一定热力学与动力学障碍,这可能会影响药物分子的活性或释放速率等.而超分子递送系统通过非共价力与药物分子进行组装,具有动态可逆等特征,对药物的活性、释放的影响会更小.对此,研究人员尝试结合超分子递送系统对化疗药物进行修饰或包装,降低其在递送过程中的泄漏,之后再在肿瘤部位特异性恢复活性,避免药物在正常细胞和组织中产生不必要的杀伤效果^[139-141].

如Khaliq等^[142]设计了一种超分子递送DOX前药的超分子纳米系统,将DOX与能被半胱天冬酶3(Caspase-3)切割的天冬氨酸-谷氨酸-缬氨酸-天冬氨酸(DEVD)多肽偶连起来,形成无活性的前药,再

利用肝素通过静电相互作用将前药与少量活性 DOX 组装起来, 形成肝素/DOX/DEVD-S-DOX 超分子复合纳米颗粒. 随后, 少量有活性的 DOX 能够启动肿瘤部位的细胞凋亡诱导 Caspase-3 酶产生, 随后级联激活前药分子, 从而扩大肿瘤杀伤效果.

在临床中, 长期的化疗除了给患者带来身体上的不适, 还会造成肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性, 进一步提高治疗的难度^[143]. 对此, Yu 等^[144]设计了一种同时递送 Pt 前药和环氧合酶-2 (COX-2) 抑制剂吲哚美辛 (In) 的自组装超分子递送系统 (PHDT-Pt-In). PHDT-Pt-In 是一种两亲性聚合物, 内部连接有 PEG, 能够通过亲疏水相互作用形成超分子纳米递送系统. 同时, 两亲性聚合物的侧链上修饰吲哚美辛和铂前药, 主链上含有响应 GSH 的二硫键, 因此, 可以在高表达 GSH 的肿瘤部位断裂并释放药物. 通过该纳米递送系统给药, 既可以实现精准治疗, 降低药物对正常组织的副作用, 又能够通过吲哚美辛抑制 COX-2 表达上调, 解除肿瘤细胞对 Pt 的耐药性.

在肿瘤治疗过程中, 单一的药物化疗并不足以抑制肿瘤的发展, 往往需要多种药物或多种治疗手段同时进行^[145]. 目前, 已经有大量具有良好生物相容性和 ROS 转换能力的功能化纳米材料被报道. 这类纳米材料具备能够被超声、光、热、X 射线等激活的特殊功能, 在细胞内将无毒性的氧转化为有细胞毒性的 ROS, 对肿瘤细胞产生强大的抑制作用, 与化疗药物联合作用, 可以大大提高抗肿瘤效果^[146-148]. 本课题组^[149]设计了一种基于静电相互作用的超分子纳米递送系统[图 5(A)]. 基于上转换纳米颗粒的药物递送纳米平台首先与 1,8-二羟基-3-甲基蒽醌 (DHMA) 光敏剂和可紫外光活化的喜树碱前药 (NBCCPT) 共负载, 然后通过高度特异性的主客体相互作用与具有生物功能的 β -环糊精 (β -CD-PEG-LA) 络合, 将喜树碱前药偶联在纳米颗粒表面. 附着的 β -CD-PEG-LA 不仅可以增强纳米载体的水分散性, 防止 DHMA 的泄漏, 而且对过表达糖蛋白受体的肿瘤细胞具有靶向作用. DHMA 在受到近红外光照射后能够被激发, 产生的大量 ROS 使细胞遭受光动力损伤, 而化疗药物喜树碱破坏细胞

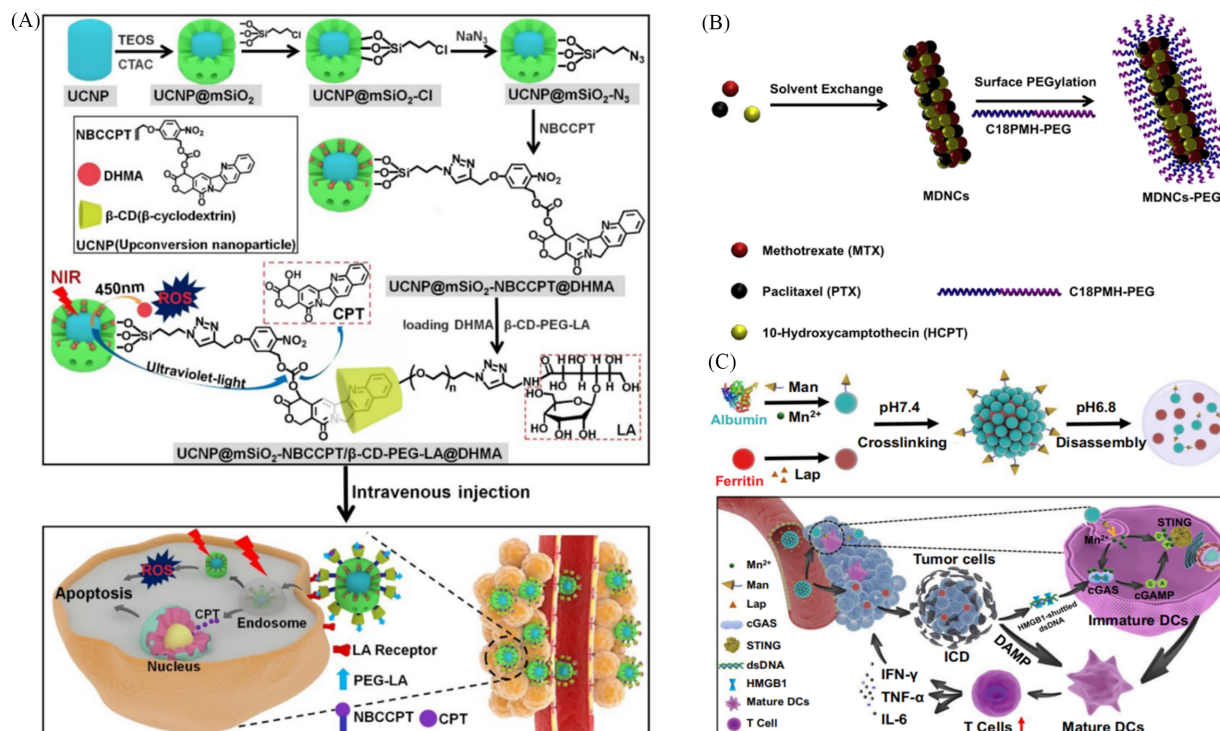


Fig. 5 Synthetic procedure of the dual-emissive upconverting nanosystem and its antitumor mechanism (A)^[149], schematic illustration of the preparation and functionalization of MDNCs(B)^[153], on-demand activation of the protein-based nanoassembly in TME enhancing the immune response of poorly immunogenic solid tumors(C)^[154]

(A) Copyright 2020, Elsevier; (B) Copyright 2013, Elsevier; (C) Copyright 2022, Springer Nature.

I型拓扑异构酶发挥细胞毒性作用,两者协同作用,对肿瘤的杀伤效果远高于单一治疗,展示了联合治疗的巨大优势.超声是一种具有良好组织穿透能力的物理信号,能够达到深层的肿瘤部位且侵入性较低.因此, Jia等^[150]利用铁卟啉与化疗药物SRF之间的配位作用组装形成超声响应性纳米组装体(DFMSL),能够响应超声产生大量ROS.同时,SRF可有效破坏肿瘤细胞的氧化还原平衡,协同增效化疗和声动力疗效(DMFSL+US),最终有效杀伤肿瘤细胞.此外,基于超分子组装体在结构与功能上的灵活性,研究人员尝试使用纳米系统同时负载两种或多种化疗药物的递送系统来弥补单一药物治疗效果不足的缺陷^[151,152].如Zhou等^[153]设计了能同时递送3种化疗药物的超分子无载体多药纳米晶体(MDNCs)来提高药物的抗肿瘤效果[图5(B)].这种超分子纳米晶体由甲氨蝶呤(MTX)、10-羟基喜树碱(HCPT)和紫杉醇3种广泛应用的疏水药物以及与PEG通过亲疏水相互作用组装而成.此外,为了增强纳米药物递送系统对肿瘤细胞免疫应答的激活水平,研究人员尝试在超分子纳米系统中引入STING激动剂来促进对肿瘤细胞的杀伤,从而增强抗肿瘤疗效.本课题组^[154]利用铁蛋白的亲疏水相互作用负载 β -拉帕酮于中心空腔处,并有效结合 Mn^{2+} .随后,进一步在其表面利用酸响应性席夫碱键交联形成纳米组件.当其到达肿瘤部位时,微环境中的酸性条件促使纳米组件解离分解成高度扩散的单一蛋白组分,增强其对实体瘤组织的渗透.随后,由于释放的药物及 Mn^{2+} 对cGAS-STING信号通路的激活,激活下游免疫应答,最终介导肿瘤的有效消融[图5(C)].并且基于此纳米药物的治疗不会引起强烈的毒性反应,表明了其具有良好的生物安全性.

3.2 超分子纳米系统用于核酸药物递送

基因疗法是近年来一种新兴的治疗方式,主要是使用各种核酸类药物来治疗疾病.与传统小分子药物相比,核酸药物更易于设计,可以直接作用于靶基因,能长时间发挥效果且用量低^[155].然而,单独的核酸稳定性低,很容易被血液中的核酸酶降解,并且核酸自身携带有大量的负电荷,这也导致其很难透过细胞膜,而核酸药物往往需要进入到细胞质中才能发挥作用^[156].因此,使用合适的递送系统来递送核酸药物尤为关键.传统的递送系统通过共价结合的方式对核酸药物进行递送,这有可能会影响核酸分子的生物学功能,而超分子递送系统基于非共价作用力对核酸进行递送,能够更好保护核酸的原始结构与生物学功能.此外,传统递送系统难以实现可控的定点核酸释放,而超分子递送系统相比之下更具优势.

目前,已经有成功上市并被应用于临床的纳米核酸药物,市面上的几种核酸药物使用的都是脂质纳米颗粒来进行包装递送.脂质纳米颗粒是一种超分子纳米递送系统,能够提高药物的稳定性,但脂质纳米颗粒的靶向性和选择性较弱^[157].对此,研究人员尝试对脂质纳米颗粒进行优化和改造. Cai等^[158]设计了一种ROS可降解的脂质纳米颗粒.这种脂质纳米颗粒由脂肪胺和响应ROS的丙烯酸酯(TK12)偶联后,通过亲疏水相互作用组装形成.之后阳离子脂质体能够通过静电相互作用吸附并包裹核酸,从而实现核酸的递送,有效降低核酸在循环过程中的不可逆降解.到达肿瘤部位后,由于ROS的高表达,TK12与脂肪胺之间的ROS响应键被切断.脂质体被内吞进入细胞并释放药物.通过研究递送编码RAS蛋白酶DUF5的mRNA到肿瘤细胞所产生的效果来评估这种递送系统的性能.结果显示,这种超分子纳米递送系统能够选择性地递送mRNA到肿瘤细胞,并且有效抑制肿瘤细胞中各种突变RAS蛋白的表达,表明了这种纳米系统在保证药物稳定性的同时提高了药物靶向性.除了已有的脂质纳米颗粒,研究人员也继续尝试设计和开发其它能够特异性递送核酸的纳米载体. Zou等^[159]开发了一种能够递送siRNA的纳米胶囊,这种纳米胶囊是由siRNA与丙烯酸酯之间通过静电相互作用偶联,随后再与含二硫键的*N,N*-双(丙烯酰)半胺和具有酰基和琥珀酸官能团的中性分子PEG等交联剂通过疏水相互作用聚合,并在胶囊表面功能化修饰可靶向胶质母细胞瘤组织的多肽,最终形成超分子纳米复合物.纳米胶囊透过血脑屏障,同时能够响应肿瘤细胞胞质中丰富的GSH,释放siRNA.这种纳米胶囊可透过血脑屏障递送siRNA至大脑部位,能够用于治疗胶质母细胞瘤.结果显示,该超分子系统具有优异的递送效果,能够很好地保护siRNA药物不被降解,并且精准靶向胶质母细胞瘤.通过超分子纳米系统递送的siRNA对肿瘤细胞的杀伤率达到了32.8%.

使用超分子载体递送核酸能够很好地解决核酸稳定性低的问题,此外,还开发了许多能够与核酸协同作用的药物递送系统.如Ding等^[160]设计了一种聚多巴胺包被、以编码热休克蛋白70(Hsp70)的siRNA作为交联剂与接有DNA的聚己内酯通过氢键自组装的超分子核酸纳米凝胶复合物.聚多巴胺在近红外光下具有优良的光热转化能力,而Hsp70 siRNA能够增强这种光动力治疗的效果.基于siRNA的作用以及近红外光的光动力治疗,肿瘤细胞中Hsp70的表达受到了有效的沉默,同时增加细胞中Caspase3酶的表达,使小鼠体内的肿瘤生长受到显著抑制.而Ye等^[161]在siRNA药物增强光动力治疗的基础上,添加了能够进一步增强纳米药物靶向性的肿瘤响应型多肽.由阳离子两亲性的弗林(Furin)酶响应肽、光敏剂等组成的复合物(PVPP-P18-Gd)能够通过静电吸附作用与带负电荷的缺氧诱导因子1 α (Hif-1 α)编码 siRNA发生自组装形成稳定的超分子纳米粒子.在该纳米粒子中,响应肽能够引导超分子载体靶向高表达Furin酶的肿瘤部位,光敏剂P18能够响应690 nm紫外光照射并产生ROS,促进纳米颗粒的溶酶体逃逸以产生肿瘤杀伤效应,siRNA抑制Hif-1 α 基因的表达,增加治疗敏感性.这种纳米药物既能够实现精准治疗,也能够通过协同作用显著抑制小鼠体内肿瘤的生长.

在肿瘤治疗中,核酸药物也具有克服肿瘤耐药性的潜力.因此,研究人员尝试开发合适的递送载体同时递送核酸和小分子化疗药物来克服肿瘤耐药性.如Yuan等^[162]利用阳离子 β -环糊精衍生物与载有化疗药物的二氧化硅纳米粒子通过主客体相互作用进行自组装,并进一步经过HA包被形成超分子复合载体,同时通过静电相互作用负载带负电荷的siRNA,构建pH/氧化还原双响应纳米系统.当超分子复合载体到达肿瘤部位时,由于肿瘤部位表现为酸性,会破坏分子之间的非共价键,从而使核酸药物和化疗药物被释放出来,以克服肿瘤耐药性.

核酸疫苗具有良好的抗肿瘤潜力,它的主要成分是能够编码肿瘤相关抗原的mRNA.但作为疫苗,mRNA往往会面临免疫原性不足的缺点.对此,研究人员开发了同时递送mRNA和免疫佐剂的超分子纳米递送系统来增强mRNA的免疫原性,以更好地实现抗肿瘤治疗.Islam等^[163]设计的共递送mRNA和免疫佐剂的纳米颗粒由编码肿瘤抗原的mRNA、修饰有棕榈酸的TLR7/8激动剂以及涂有脂质-PEG的外壳组成.首先,通过亲疏水相互作用形成超分子脂质体-PEG外壳,随后,通过静电吸附与mRNA进行结合,并包裹TLR激动剂形成超分子复合物.这种共递送策略展现了较高的转染效率,在体内显著增强了T细胞应答.

3.3 超分子纳米系统用于蛋白类药物递送

除了小分子药物和核酸药物,蛋白质也是抗肿瘤治疗中的重要研究对象.目前,抗肿瘤领域应用较多的蛋白类药物是抗体,具有活性高、特异性强、生物学功能明确、毒性较低等优点^[164].除了直接作为抗肿瘤药物,抗体也能够作为药物-抗体偶联物的“弹头”准确靶向肿瘤细胞.已有大量的抗体用于抗肿瘤领域的治疗与研究,它们有着非常广阔的前景.然而,抗体药物也存在肿瘤通透性差、毒副作用、耐药性等问题.传统纳米递送系统用于抗体递送往往对抗体活性的影响较大,并且同样会影响药物的释放,而超分子递送系统由于其动态可调谐的药物控释优势受到了广泛关注.因此,研究人员尝试进一步开发能够递送抗体的超分子纳米递送系统,以提升这些药物的抗肿瘤治疗效果.

临床上用于抗肿瘤治疗的抗体类药物有很多,如靶向CD20分子的利妥昔单抗、靶向免疫检查点的PD-1和PD-L1抗体^[165]等.目前,抗体的给药方式主要是注射给药,但口服给药能够更好地提高患者的依从性.对此,Miller等^[166]基于聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸共甲基甲酯)嵌段PEG的pH响应共聚物,通过疏水相互作用合成了一种pH响应型抗体递送纳米颗粒.这种纳米颗粒是口服高分子量、高等点的抗体药物的优秀候选者.

此外,为了提高抗体治疗肿瘤的效果,也尝试通过超分子纳米递送系统共递送抗体与化疗药物,或使用功能化纳米载体来递送药物.如Deng等^[167]使用HA与Mn²⁺和 α PD-1抗体通过氢键形成超分子纳米颗粒(α PDL1@Mn²⁺)(图6).这种超分子纳米颗粒在放疗作用下能够诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡,二氧化锰超分子纳米载体一方面能够水解细胞内的H₂O₂产生氧气,缓解缺氧微环境,进而增强放疗疗效;另一方面能够产生Mn²⁺激活cGAS-STING免疫信号通路,协同PD-1抗体的逆转免疫抑制

性能促进T细胞的活化. 三者共同作用, 协同增效抗肿瘤免疫应答, 有效实现肿瘤消融.

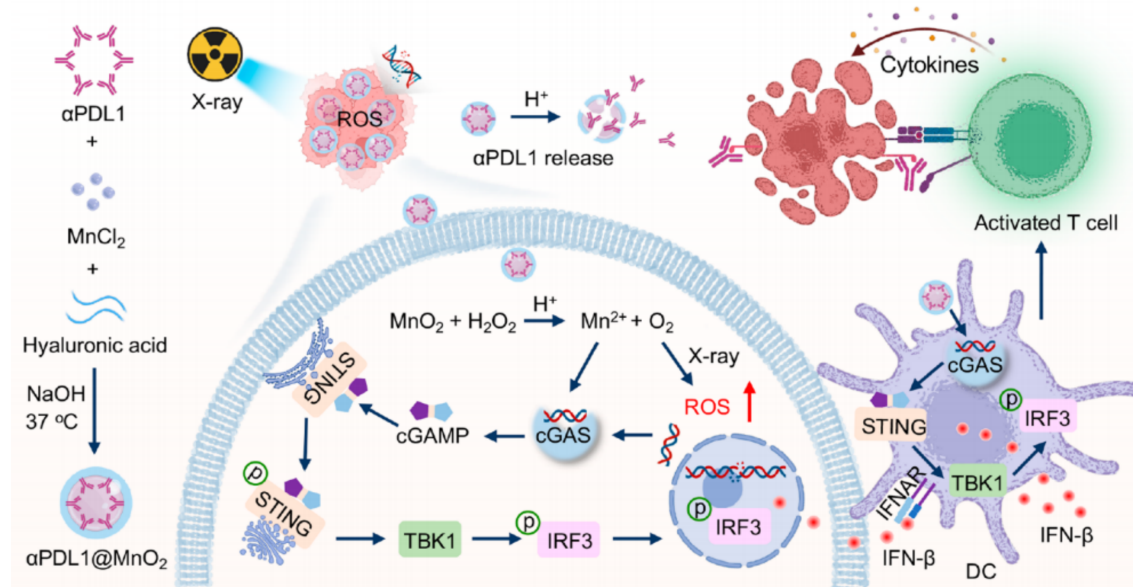


Fig. 6 Synthesis and antitumor mechanism of α PDL1@MnO₂ nanoparticles^[167]

Copyright 2023, American Chemical Society.

4 总结与展望

与传统药物递送策略相比, 超分子递送系统可利用氢键、静电相互作用等分子间作用力实现对药物的有效封装, 从而显著改善药物的溶解性、渗透性, 并降低药物对邻近正常组织的损害. 近年来, 随着递送技术的蓬勃发展, 可靶向递送药物并可控释放的超分子药物递送系统已得到广泛应用. 目前, 已发展了一系列基于氢键、静电相互作用、亲疏水相互作用等方式形成的超分子递送系统, 其通过模块化设计对递送系统进行功能改性, 增强其对药物的封装能力及药物控释能力. 此外, 由于超分子作用力相对较弱, 其动态可逆的特性使得超分子纳米系统可对外部刺激作出应答反应, 有利于实现响应性药物控释. 因此, 为了实现对肿瘤病灶部位的精准医疗, 基于外部刺激以及肿瘤微环境固有特性开发了一系列肿瘤微环境响应性释放的药物递送系统, 主要在病灶部位以可控方式解离, 从而达到精准医疗的目的. 基于超分子纳米递送系统在药物控释领域的独特优势, 进一步将其用于递送临床获批药物, 以期解决传统药物溶解性不佳、不可控降解以及难以定点定时给药等临床挑战. 然而, 现行的纳米递送策略仍有许多挑战需要解决. 如何实现药物递送系统精准靶向给药后可控降解, 以实现更高的生物相容性; 能否构建基于生物内源性高分子的超分子递送体系有效缓解聚合物颗粒难以降解的局限; 如何进一步进行模块化功能设计, 在不增加额外组分的前提下实现纳米体系的疗效增强或级联诱发全身抗肿瘤免疫. 随着研究的进一步深入和新兴领域的交叉融合, 期待在不久的将来以上问题均能得到解决, 为临床抗肿瘤等领域的发展提供助力.

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] Chaudhuri P. K., Low B. C., Lim C. T., *Chem. Rev.*, 2018, 118(14), 6499—6515
- [3] Cheng M. L., Pectasides E., Hanna G. J., Parsons H. A., Choudhury A. D., Oxnard G. R., *CA Cancer J. Clin.*, 2021, 71(2), 176—190
- [4] Castelo Soccio L., Kim H., Gadina M., Schwartzberg P. L., Laurence A., O'Shea J. J., *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, 23, 787—806
- [5] Liang S., Tran E., Du X., Dong J., Sudholz H., Chen H., Qu Z., Huntington N. D., Babon J. J., Kershaw N. J., Zhang Z., Baell J. B., Wiede F., Tiganis T., *Nat. Commun.*, 2023, 14, 4524
- [6] Wrighton K. H., *Nat. Cancer*, 2023, 4, 164
- [7] Kodadek T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, 63(11), e202316726

- [8] Zhang H., Deng T., Liu R., Ning T., Yang H., Liu D., Zhang Q., Lin D., Ge S., Bai M., Wang X., Zhang L., Li H., Yang Y., Ji Z., Wang H., Ying G., Ba Y., *Mol. Cancer*, **2020**, *19*(1), 43
- [9] Kaniskan H. Ü., Martini M. L., Jin J., *Chem. Rev.*, **2018**, *118*(3), 989—1068
- [10] Carter P. J., Rajpal A., *Cell*, **2022**, *185*(15), 2789—2805
- [11] Guglietta S., Rescigno M., *Immunity*, **2018**, *49*(3), 386—388
- [12] Webber M. J., Langer R., *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*(21), 6600—6620
- [13] Bernhard S., Tibbitt M. W., *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **2021**, *171*, 240—256
- [14] Fang G., Yang X., Chen S., Wang Q., Zhang A., Tang B., *Coordin. Chem. Rev.*, **2022**, *454*, 214352
- [15] Xu M., Zha H., Chen J., Lee S., Wang Q., Wang R., Zheng Y., *Adv. Mater.*, **2023**, *35*(51), 2305287
- [16] Jin X., Zhu L., Xue B., Zhu X., Yan D., *Nat. Sci. Rev.*, **2019**, *6*(6), 1128—1137
- [17] Liu Y., Wang L., Zhao L., Zhang Y., Li Z., Huang F., *Chem. Soc. Rev.*, **2024**, *53*(3), 1592—1623
- [18] Yan M., Wu S., Wang Y., Liang M., Wang M., Hu W., Yu G., Mao Z., Huang F., Zhou J., *Adv. Mater.*, **2023**, *36*(21), 2304249
- [19] Yang X., Yuan D., Hou J., Sedgwick A. C., Xu S., James T. D., Wang L., *Coordin. Chem. Rev.*, **2021**, *428*, 213609
- [20] Song Q., Cheng Z., Kariuki M., Hall S. C. L., Hill S. K., Rho J. Y., Perrier S., *Chem. Rev.*, **2021**, *121*(22), 13936—13995
- [21] Kolesnichenko I. V., Anslyn E. V., *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*(9), 2385—2390
- [22] Zhang Y., Sun C., Wang C., Jankovic K. E., Dong Y., *Chem. Rev.*, **2021**, *121*(20), 12181—12277
- [23] Horejs C., *Nat. Rev. Mater.*, **2021**, *6*, 1075—1076
- [24] Lam K., Schreiner P., Leung A., Stainton P., Reid S., Yaworski E., Lutwyche P., Heyes J., *Adv. Mater.*, **2023**, *35*(26), 2211420
- [25] Tong Z., Xie Y., Arno M. C., Zhang Y., Manners I., O'Reilly R. K., Dove A. P., *Nat. Chem.*, **2023**, *15*, 824—831
- [26] Liu Y., Chen X., Liu X., Guan W., Lu C., *Chem. Soc. Rev.*, **2023**, *52*(4), 1456—1490
- [27] Chen M., Wang C., Wang X., Tu Z., Ding Z., Liu Z., *Adv. Mater.*, **2023**, *36*(6), 2307818
- [28] Barenholz Y., *J. Control. Release*, **2012**, *160*, 117—134
- [29] Zhang P., Li M., Xiao C., Chen X., *Chem. Commun.*, **2021**, *57*(75), 9489—9503
- [30] Li J., Mooney D. J., *Nat. Rev. Mater.*, **2016**, *1*, 16071
- [31] Qiu J., Xu J., Xia Y., *Adv. Healthcare Mater.*, **2020**, *10*(4), 2000587
- [32] Shim G., Ko S., Kim D., Le Q. V., Park G. T., Lee J., Kwon T., Choi H. G., Kim Y. B., Oh Y. K., *J. Control. Release*, **2017**, *267*, 67—79
- [33] Tao Y., Chan H. F., Shi B., Li M., Leong K. W., *Adv. Funct. Mater.*, **2020**, *30*(49), 2005029
- [34] Xue Y., Bai H., Peng B., Fang B., Baell J., Li L., Huang W., Voelcker N. H., *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*(8), 4872—4931
- [35] Schilling A. L., Cannon E., Lee S. E., Wang E. W., Little S. R., *Biomaterials*, **2022**, *282*, 121430
- [36] Fan L., Zhang X., Nie M., Xu Y., Wang Y., Shang L., Zhao Y., Zhao Y., *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, *32*(13), 2110746
- [37] Cai W., Wang J., Chu C., Chen W., Wu C., Liu G., *Adv. Sci.*, **2018**, *6*(1), 1801526
- [38] Saravanakumar G., Kim J., Kim W. J., *Adv. Sci.*, **2016**, *4*(1), 1600124
- [39] Liu G., Zhao X., Zhang Y., Xu J., Xu J., Li Y., Min H., Shi J., Zhao Y., Wei J., Wang J., Nie G., *Adv. Mater.*, **2019**, *31*(32), 1900795
- [40] Guan Q., Fang Y., Wu X., Ou R., Zhang X., Xie H., Tang M., Zeng G., *Mater. Today*, **2023**, *64*, 138—164
- [41] Li W., Shi J., Chen Y., Liu X., Meng X., Guo Z., Li S., Zhang B., Jiang Z., *Chem. Eng. J.*, **2023**, *468*, 143609
- [42] Yang J., Yu X., Song J., Song Q., Hall S. C. L., Yu G., Perrier S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *61*(9), e202115208
- [43] Ma Y., Gao B., He J., Ma J., Zhao Y., *Chem. Eng. J.*, **2021**, *422*, 130092
- [44] Zhang Z., Wang H., Wang X., Li Y., Song B., Bolarinwa O., Reese A., Zhang T., Wang X., Cai J., Xu B., Wang M., Liu C., Yang H., Li X., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*(24), 8174—8185
- [45] Jena S., Dutta J., Tulsian K. D., Sahu A. K., Choudhury S. S., Biswal H. S., *Chem. Soc. Rev.*, **2022**, *51*(11), 4261—4286
- [46] Chen S., Wu Y., Lortie F., Bernard J., Binder W. H., Zhu J., *Macromol. Rapid Commun.*, **2022**, *43*(18), 2200168
- [47] Wang J., Zhao H., Qiao W., Cheng J., Han Y., Yang X., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, *12*(38), 42537—42550
- [48] Liu H., Hu X., Li W., Zhu M., Tian J., Li L., Luo B., Zhou C., Lu L., *Chem. Eng. J.*, **2023**, *452*, 139368
- [49] Zhang Z., Hao G., Liu C., Fu J., Hu D., Rong J., Yang X., *Food Res. Int.*, **2021**, *147*, 110564
- [50] Liu Z., Liu Y., *Chem. Soc. Rev.*, **2022**, *51*(11), 4786—4827
- [51] Bian T., Gardin A., Gemen J., Houben L., Perego C., Lee B., Elad N., Chu Z., Pavan G. M., Klajn R., *Nat. Chem.*, **2021**, *13*(10), 940—949
- [52] Liu Y., Shi L., Su L., Van Der Mei H. C., Jutte P. C., Ren Y., Busscher H. J., *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *48*(2), 428—446
- [53] Zhao H., Zhong L. L., Yang C., Tang N., He Y., He W., Zhao Z., Wu C., Yuan P., Yang Y. Y., Tian G. B., Ding X., *ACS Nano*, **2023**, *17*(16), 15411—15423
- [54] Wang B., Xu X., Li B., Wei Z., Lu S., Li J., Liu K., Zhang H., Wang F., Yang Y., *Nano Res.*, **2023**, *16*(8), 11216—11220
- [55] Di W., Gao X., Huang W., Sun Y., Lei H., Liu Y., Li W., Li Y., Wang X., Qin M., Zhu Z., Cao Y., Wang W., *Phys. Rev. Lett.*, **2019**, *122*(4), 047801
- [56] Cai X., Drummond C. J., Zhai J., Tran N., *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, doi: 10.1002/adfm.202404234

- [57] Tenchov R., Bird R., Curtze A. E., Zhou Q., *ACS Nano*, **2021**, *15*(11), 16982—17015
- [58] Kim S. J., Puranik N., Yadav D., Jin J. O., Lee P. C. W., *Int. J. Nanomed.*, **2023**, *18*, 2659—2676
- [59] Yang L., Zhang Y., Zhang Y., Xu Y., Li Y., Xie Z., Wang H., Lin Y., Lin Q., Gong T., Sun X., Zhang Z., Zhang L., *ACS Nano*, **2022**, *16*(6), 9799—9809
- [60] Zhang X., Zhu T., Miao Y., Zhou L., Zhang W., *J. Nanobiotechnol.*, **2020**, *18*(1), 136
- [61] Zhao X., Seah I., Xue K., Wong W., Tan Q. S. W., Ma X., Lin Q., Lim J. Y. C., Liu Z., Parikh B. H., Mehta K. N., Lai J. W., Yang B., Tran K. C., Barathi V. A., Cheong K. H., Hunziker W., Su X., Loh X. J., *Adv. Mater.*, **2021**, *34*(25), 2108360
- [62] Sen S., Han Y., Rehak P., Vuković L., Král P., *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*(11), 3849—3860
- [63] Zhao P., Liu S., Wang L., Liu G., Cheng Y., Lin M., Sui K., Zhang H., *Carbohydr. Polym.*, **2020**, *241*, 116344
- [64] Liu S., Zhang M., Jin H., Wang Z., Liu Y., Zhang S., Zhang H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, *145*(1), 160—170
- [65] Zhang M., Wang L., Jin H., Zhao N., Liu Y., Lan S., Liu S., Zhang H., *J. Control. Release*, **2023**, *358*, 612—625
- [66] Liu C., Xu X., Zhou J., Yan J., Wang D., Zhang H., *BMC Mater.*, **2020**, *2*(1), 7
- [67] Wu M. X., Yang Y. W., *Adv. Mater.*, **2017**, *29*(23), 1606134
- [68] Li J., Dai J., Zhao L., Lin S., Wen Q., Wen Q., Lu Y., Fan Y., Zeng F., Qian Z., Fu S., *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, *33*(42), 2303254
- [69] Chen X., Tang Q., Wang J., Zhou Y., Li F., Xie Y., Wang X., Du L., Li J., Pu J., Hu Q., Gu Z., Liu P., *Adv Mater.*, **2023**, *35*(15), e2210440
- [70] Tian J., Zhang W., *Prog. Polym. Sci.*, **2019**, *95*, 65—117
- [71] Wang J., Zhang X., Jia H., Wang S., Du P., *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*(22), 4178—4190
- [72] Yaghoubi A., Ramazani A., *Acc. Chem. Res.*, **2020**, *327*, 198—224
- [73] Zhao C., Wang Y., Shi B., Li M., Yan W., Yang H., *J. Colloid. Interface Sci.*, **2022**, *626*, 619—628
- [74] Xi D., Xu N., Xia X., Shi C., Li X., Wang D., Long S., Fan J., Sun W., Peng X., *Adv. Mater.*, **2022**, *34*(6), 2106797
- [75] Ko J., Lee M. J., Jeong W., Choi S., Shin E., An Y. H., Kim H. J., Lee U. J., Kim B. G., Kwak S. Y., Hwang N. S., *ACS Nano*, **2023**, *17*(20), 20473—20491
- [76] Ha W., Zhao X., Zhao W., Tang J., Shi Y., *J. Mater. Chem. B*, **2021**, *9*, 3200—3209
- [77] Hu X. Y., Gao J., Chen F. Y., Guo D. S., *J. Control. Release*, **2020**, *324*, 124—133
- [78] Li S., Gao Y., Ding Y., Xu A., Tan H., *Chin. Chem. Lett.*, **2021**, *32*(1), 313—318
- [79] Li Z., Song N., Yang Y. W., *Matter*, **2019**, *1*(2), 345—368
- [80] Zhang M., Jin H., Liu Y., Wan L., Liu S., Zhang H., *Acta Biomater.*, **2023**, *169*, 517—529
- [81] Li X., Shen M., Yang J., Liu L., Yang Y. W., *Adv. Mater.*, **2024**, *36*(16), 2313317
- [82] Qu H., Chen H., Cheng W., Wang Y., Xia Y., Zhang L., Ma B., Hu R., Xue X., *Acta Biomater.*, **2023**, *164*, 407—421
- [83] Chen J., Zhang Y., Zhao L., Zhang Y., Chen L., Ma M., Du X., Meng Z., Li C., Meng Q., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, *13*(45), 53564—53573
- [84] Luo Y., Wu H., Zhou X., Wang J., Er S., Li Y., Welzen P. L. W., Oerlemans R. A. J. F., Abdelmohsen L. K. E. A., Shao J., van Hest J. C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, *145*(36), 20073—20080
- [85] Wang F., Wang B., Xu X., Wang X., Jiang P., Hu Z., Wang X., Lei J., *Adv. Healthc. Mater.*, **2023**, *12*(26), 2300834
- [86] Jiao Z. Z., Zhou H., Han X. C., Han D. D., Zhang Y. L., *J. Colloid Interface Sci.*, **2023**, *629*, 582—592
- [87] Ahn S., Kang S., Woo H., Kim K., Koo H., Lee H., Choi Y., Kang S., Choi J., *Nanomaterials*, **2023**, *13*(13), 2017—2031
- [88] Wu S., Du S., Guan Y., Lin Q., Liu Y., Lv R., Zhang Z., Xia Y., Chen T., Hong H., *ACS Mater. Lett.*, **2023**, *5*(11), 3017—3031
- [89] Zhang G., Chen X., Chen X., Du K., Ding K., He D., Ding D., Hu R., Qin A., Tang B., *ACS Nano*, **2023**, *17*(15), 14800—14813
- [90] El Kadi S., Porter T. R., Verouden N. J. W., van Rossum A. C., Kamp O., *JACC-Cardiovasc. Imag.*, **2022**, *15*(2), 345—360
- [91] Zhu Z., Huang F., Yang C., Si T., Xu R. X., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, *11*(43), 40932—40943
- [92] Cho S., Kim M., Ahn J., Kim Y., Lim J., Park J., Kim H. H., Kim W. J., Kim C., *Nat. Commun.*, **2024**, *15*(1), 1444
- [93] Eleni Karakatsani M., Estrada H., Chen Z., Shoham S., Debn Ben X. L., Razansky D., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2024**, *205*, 115177
- [94] Nan Z., Liu H., Shi L., Zhu H., Chen J., Ilovitsh T., Wu D., Wan M., Feng Y., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2023**, *15*(27), 32732—32743
- [95] Jacobson J. A., Middleton W. D., Allison S. J., Dahiya N., Lee K. S., Levine B. D., Lucas D. R., Murphey M. D., Nazarian L. N., Siegel G. W., Wagner J. M., *Radiology*, **2022**, *304*(1), 18—30
- [96] Wu A., Jiang L., Xia C., Xu Q., Zhou B., Jin Z., He Q., Guo J., *Adv. Sci.*, **2023**, *10*(28), 2303016
- [97] Li W., Su C., Chang Y., Lin Y., Yeh C. S., *ACS Nano*, **2016**, *10*(2), 2017—2027
- [98] Zhao Y., Xu J., Zhang Y., Wu F., Zhao W., Li R., Yang Y., Zhang M., Zhang Y., Guo C., *Chem. Eng. J.*, **2023**, *472*, 144911
- [99] Dai J., Dong G., Zhang C., He W., Liu L., Wang T., Jiang Y., Zhao W., Zhao X., Xie Y., Liang X., *Med. Imag. Anal.*, **2024**, *91*, 102998
- [100] Li Y., Jiang M., Deng Z., Zeng S., Hao J., *Adv. Sci.*, **2021**, *8*(12), 2004391
- [101] Zhao X., Li Y., Du L., Deng Z., Jiang M., Zeng S., *Adv. Healthc. Mater.*, **2021**, *10*(21), 2101174
- [102] Zhang C., Lu S., Deng K., Qian W., Liu Y., Li Y., Jin S., Suo R., Xu H., Wu B., *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, *33*(45), 2301462
- [103] Zhang C., Yan L., Wang X., Dong X., Zhou R., Gu Z., Zhao Y., *Nano Lett.*, **2019**, *19*(3), 1749—1757

- [104] Deng W., Chen W., Clement S., Guller A., Zhao Z., Engel A., Goldys E. M., *Nat. Commun.*, **2018**, 9(1), 2713
- [105] Zhang P., Li B., Wang Z., Li J., Wang F., Kong J., Zhou Z., Huang Y., Li L., *ACS Nano*, **2024**, 18(5), 4520—4538
- [106] Yan J., Liang X., Zhang Q., Wang L., Lin W., *Chin. Chem. Lett.*, **2024**, 35(3), 108408
- [107] Cheng R., Jiang L., Gao H., Liu Z., Mäkilä E., Wang S., Saiding Q., Xiang L., Tang X., Shi M., Liu J., Pang L., Salonen J., Hirvonen J., Zhang H., Cui W., Shen B., Santos H. A., *Adv. Mater.*, **2022**, 34(42), 2203915
- [108] Shibasaki H., Kinoh H., Cabral H., Quader S., Mochida Y., Liu X., Toh K., Miyano K., Matsumoto Y., Yamasoba T., Kataoka K., *ACS Nano*, **2021**, 15(3), 5545—5559
- [109] Li J., Wang Y., Xu C., Yu Q., Wang X., Xie H., Tian L., Qiu Y., Guo R., Lu Z., Li M., He Q., *Acta Biomater.*, **2021**, 134, 546—558
- [110] Ju Y., Wang Z., Ali Z., Zhang H., Wang Y., Xu N., Yin H., Sheng F., Hou Y., *Nano Res.*, **2022**, 15(5), 4274—4284
- [111] Li Q., Shi Z., Ou M., Li Z., Luo M., Wu M., Dong X., Lu L., Lv F., Zhang F., Mei L., *J. Control. Release*, **2022**, 352, 450—458
- [112] Jiang M., Chen W., Yu W., Xu Z., Liu X., Jia Q., Guan X., Zhang W., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13(37), 43963—43974
- [113] Sun X., Zhang J., Zhao X., Yang C., Shi M., Zhang B., Hu H., Qiao M., Chen D., Zhao X., *Acta Biomater.*, **2022**, 138, 505—517
- [114] Shen R., Jiang Q., Li P., Wang D., Yu C., Meng T., Hu F., Yuan H., *Int. J. Pharmaceut.*, **2023**, 647, 123512
- [115] Ma Z., Wang H., Shi Z., Yan F., Li Q., Chen J., Cui Z. K., Zhang Y., Jin X., Jia Y. G., Wang L., *ACS Nano*, **2023**, 17(6), 5740—5756
- [116] Wang J., Zhang Q., Li Y., Pan X., Shan Y., Zhang J., *Chin. Chem. Lett.*, **2024**, 35(2), 108746
- [117] Wang A., Fang J., Ye S., Mao Q., Zhao Y., Cui C., Zhang Y., Feng Y., Li J., He L., Qiu L., Shi H., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13(50), 59787—59802
- [118] Yu B., Deng Y., Jia F., Wang Y., Jin Q., Ji J., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, 14(43), 48515—48526
- [119] Yi X., Zeng W., Wang C., Chen Y., Zheng L., Zhu X., Ke Y., He X., Kuang Y., Huang Q., *Nano Res.*, **2021**, 15(2), 1205—1212
- [120] Cheung E. C., Vousden K. H., *Nat. Rev. Cancer*, **2022**, 22(5), 280—297
- [121] Di Y., Deng R., Liu Z., Mao Y., Gao Y., Zhao Q., Wang S., *Biomaterials*, **2023**, 303, 122391
- [122] Li L., Cao L., Xiang X., Wu X., Ma L., Chen F., Cao S., Cheng C., Deng D., Qiu L., *Adv. Funct. Mater.*, **2022**, 32(1), 2107530
- [123] Huang Z., Ding Y., Luo Y., Chen M., Zeng Z., Zhang T., Sun Y., Huang Y., Zhao C., *Acta Biomater.*, **2022**, 152, 367—379
- [124] Cao L., Tian H., Fang M., Xu Z., Tang D., Chen J., Yin J., Xiao H., Shang K., Han H., Li X., *Biomaterials*, **2022**, 290, 121856
- [125] Han X., Xiang D., Li J., Liao S., Tang D., Han Y., Xu M., Bi W., Xiao H., *Nano Today*, **2024**, 54, 102057
- [126] Wan W., Huang G., Wang Y., Tang Y., Li H., Jia C., Liu Y., You B., Zhang X., *Acta Biomater.*, **2021**, 136, 473—484
- [127] Zou Y., Jin B., Li H., Wu X., Liu Y., Zhao H., Zhong D., Wang L., Chen W., Wen M., Liu Y. N., *ACS Nano*, **2022**, 16(12), 21491—21504
- [128] Zeng X., Wang H., Ma Y., Xu X., Lu X., Hu Y., Xie J., Wang X., Wang Y., Guo X., Zhao L., Li J., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2023**, 15(11), 13941—13955
- [129] Luo W., Xu X., Zhou B., He P., Li Y., Liu C., *Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl.*, **2019**, 100, 855—861
- [130] Gao F., Zhang C., Qiu W., Dong X., Zheng D., Wu W., Zhang X., *Small*, **2018**, 14(37), 1802403
- [131] Kou L., Sun R., Jiang X., Lin X., Huang H., Bao S., Zhang Y., Li C., Chen R., Yao Q., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12(27), 30031—30043
- [132] Peng F., Liu J., Chen J., Wu W., Zhang Y., Zhao G., Kang Y., Gong D., He L., Wang J., Zhang W., Qiu F., *ACS Nano*, **2023**, 17(20), 20135—20152
- [133] Zacharioudakis E., Agarwal P., Bartoli A., Abell N., Kunalingham L., Bergoglio V., Xhemalce B., Miller K. M., Rodriguez R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56(23), 6483—6487
- [134] Kanda Y., Nakamura H., Umemiya S., Puthukanoori R. K., Appala V. R., Gaddamanugu G. K., Paraselli B. R., Baran P. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142(23), 10526—10533
- [135] Yu Y., Zhang Z., Wang Y., Zhu H., Li F., Shen Y., *Acta Biomater.*, **2017**, 59, 170—180
- [136] Liu S., Khan A. R., Yang X., Dong B., Ji J., Zhai G., *J. Control. Release*, **2021**, 335, 1—20
- [137] Masone M. C., *Nat. Rev. Urol.*, **2023**, 20, 519
- [138] Jaykumar A. B., Karra A. S., Cobb M. H., *Cancer Cell*, **2018**, 34(2), 183—185
- [139] Wei G., Wang Y., Yang G., Wang Y., Ju R., *Theranostics*, **2021**, 11(13), 6370—6392
- [140] Wang Q., Zhang X., Sun Y., Wang L., Ding L., Zhu W., Di W., Duan Y., *Biomaterials*, **2019**, 212, 73—86
- [141] Zoaby N., Shainsky-Roitman J., Badarneh S., Abumanhal H., Leshansky A., Yaron S., Schroeder A., *J. Control. Release*, **2017**, 257, 68—75
- [142] Khaliq N. U., Sandra F. C., Park D. Y., Lee J. Y., Oh K. S., Byun Y., Kim I., Kwon I. C., Kim S. Y., Yuk S. H., *Biomaterials*, **2016**, 101, 131—142
- [143] Li J., Shi K., Sabet Z. F., Fu W., Zhou H., Xu S., Liu T., You M., Cao M., Xu M., Cui X., Hu B., Liu Y., Chen C., *Sci. Adv.*, **2019**, 5(9), eaax0937
- [144] Yu B., Wang Y., Bing T., Tang Y., Huang J., Xiao H., Liu C., Yu Y., *Adv. Mater.*, **2024**, 36(11), 2310456
- [145] Qian Y., Chai S., Liang Z., Wang Y., Zhou Y., Xu X., Zhang C., Zhang M., Si J., Huang F., Huang Z., Hong W., Wang K., *Mol.*

- Cancer*, 2019, 18(1), 164
- [146] Ni K., Lan G., Guo N., Luo T., Wu T., Weichselbaum R. R., Lin W., *Sci. Adv.*, 2020, 6(40), eabb5223
- [147] He P., Du X., Cheng Y., Gao Q., Liu C., Wang X., Wei Y., Yu Q., Guo W., *Small*, 2022, 18(40), 2200263
- [148] Son S., Kim J. H., Wang X. Zhang C., Yoon S. A., Shin J., Sharma A., Lee M. H., Cheng L., Wu J., Kim J. S., *Chem. Soc. Rev.*, 2020, 49(11), 3244—3261
- [149] Yao X., Li M., Li B., Xue C., Cai K., Zhao Y., Luo Z., *Chem. Eng. J.*, 2020, 390, 124516
- [150] Jia T., Du J., Yang J., Li Y., Ohulchanskyy T. Y., Fang X., Chen G., *Adv. Funct. Mater.* 2023, 34(3), 2307816
- [151] Lee S. M., O'Halloran T. V., Nguyen S. T., *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(48), 17130—17138
- [152] Dai Y., Yang Z., Cheng S., Wang Z., Zhang R., Zhu G., Wang Z., Yung B. C., Tian R., Jacobson O., Xu C., Ni Q., Song J., Sun X., Niu G., *Adv. Mater.*, 2018, 30(8), 1704877
- [153] Zhou M., Zhang X., Yang Y., Liu Z., Tian B., Jie J., Zhang X., *Biomaterials*, 2013, 34(35), 8960—8967
- [154] Wang X., Liu Y., Xue C., Hu Y., Zhao Y., Cai K., Li M., Luo Z., *Nat. Commun.*, 2022, 13, 5685
- [155] Zhu H., Luo H., Chang R., Yang Y., Liu D., Ji Y., Qin H., Rong H., Yin J., *J. Control. Release*, 2023, 363, 253—274
- [156] Zhuang Y., Cui W., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2021, 176, 113885
- [157] Wang D., Lin J., Jia F., Tan X., Wang Y., Sun X., Cao X., Che F., Lu H., Gao X., Shimkonis J. C., Nyoni Z., Lu X., Zhang K., *Sci. Adv.*, 2019, 5(2), eaav9322
- [158] Cai W., Luo T., Chen X., Mao L., Wang M., *Adv. Funct. Mater.*, 2022, 32(41), 2204947
- [159] Zou Y., Sun X., Wang Y., Yan C., Liu Y., Li J., Zhang D., Zheng M., Chung R. S., Shi B., *Adv. Mater.*, 2020, 32(24), 2000416
- [160] Ding F., Gao X., Huang X., Ge H., Xie M., Qian J., Song J., Li Y., Zhu X., Zhang C., *Biomaterials*, 2020, 245, 119976
- [161] Ye S., Feng Y., Zhang Y., Fang J., Wang A., Cui C., Zhu J., Guo L., Fan G., Shi H., *CCS Chem.*, 2024, 6(4), 999—1010
- [162] Yuan Y., Liu J., Yu X., Liu X., Cheng Y., Zhou C., Li M., Shi L., Deng Y., Liu H., Wang G., Wang L., Wang Z., *Acta Biomater.*, 2021, 135, 556—566
- [163] Islam M. A., Rice J., Reesor E., Zope H., Tao W., Lim M., Ding J., Chen Y., Aduloso D., Zetter B. R., Farokhzad O. C., Shi J., *Biomaterials*, 2021, 266, 120431
- [164] Zhang K., Zhao Y., Zhang Z., Zhang M., Wu X., Bian H., Zhu P., Chen Z., *Acta Pharm. Sin. B*, 2020, 10(9), 1680—1693
- [165] Mulvey J. J., Villa C. H., Mcdevitt M. R., Escorcía F. E., Casey E., Scheinberg D. A., *Nat. Nanotechnol.*, 2013, 8(10), 763—771
- [166] Miller M. K., Chapa-Villarreal F. A., Oldenkamp H. F., Elder M. G., Venkataraman A. K., Peppas N. A., *J. Control. Release*, 2023, 361, 246—259
- [167] Deng Z., Xi M., Zhang C., Wu X., Li Q., Wang C., Fang H., Sun G., Zhang Y., Yang G., Liu Z., *ACS Nano*, 2023, 17(5), 4495—4506

(Ed.: Y, K, S)